



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE ÇOKLU BİYOLOJİK VEYA HEDEFE
YÖNELİK AJAN TEDAVİSİ GEREKSİNİMİNİ ETKİLEYEN
PARAMETRELERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Nermin NOYIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE ÇOKLU BİYOLOJİK VEYA HEDEFE
YÖNELİK AJAN TEDAVİSİ GEREKSİNİMİNİ ETKİLEYEN
PARAMETRELERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Nermin NOYIN

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	23
Bulgular.....	25
Tartışma.....	41
Sonuç.....	55
Kaynaklar.....	58
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Etiyolojisinde pek çok faktörün rol aldığı romatoid Artrit primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olma özelliği nedeniyle birçok doku ve organ sistemi etkilenebilir. Dünya’da görülme sıklığı %0,5-1 olup Türkiye prevalansı %0,5 civarındadır. Ortalama görülme yaşı 35-50 yaş olup herhangi bir yaşta da başlayabilir. Kadınlarda daha sık görülmektedir.

Romatoid artrit tedavisindeki temel hedefler hasta yaşam kalitesini artırmak, hastalığa bağlı semptomları gidermek, ilerleyen dönemde oluşabilecek eklem hasarını gelişmeden önleyebilme ve hastalığa bağlı komplikasyonları önleyebilmektir.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar ve streoidler hastalığın sadece semptomlarını yönetmeye, inflamasyonu azaltmaya yönelik olup romatoid artrit temel tedavisini hastalığı modifiye eden ajanlar (DMARDs) oluşturmaktadır. DMARDs tedavileri gelişimlerini hala sürdürmekle birlikte temel olarak konvansiyonel sentetik DMARDs, biyolojik tedaviler olarak ayrılabilir. Biyolojik tedavinin temelini ise hedefe yönelik DMARDs (target sentetik DMARDs) ve anti-TNF ve anti-TNF olmayan biyolojik DMARDs’lar oluşturur.

Çalışmamıza konvansiyonel DMARDs, tek veya çoklu biyolojik tedavi rejimleri denenmiş ve hala bu tedaviler ile izlemde olan 130 romatoid artrit tanılı hasta dahil edilmiştir. Tedavi tiplerine göre hastalar 3 gruba ayrılarak tedavi tipine etki edecek değişkenlerin olup olmadığı araştırılmıştır. Tedavi gruplarını konvansiyonel sentetik DMARDs, tekli biyolojik DMARDs veya hedefe yönelik biyolojik DMARDs, çoklu biyolojik DMARDs ve/veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavileri oluşturmaktadır. Her 3 grup içinde ortak olarak yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, eşlik eden diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, romatoid artrit hastalık tanı yılı, hastalık tanısı konulduğu dönemdeki romatoid faktör değeri, anti-CCP (Anti-siklik sitrulinlenmiş peptid), sedimantasyon, C-reaktif protein değerleri, tanı dönemindeki DAS28-ESR

(disease activity score-sedimentasyon 28) hastalık skorlaması, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı araştırılmıştır. Ek olarak biyolojik DMARDs tedavisi alan gruplar içerisinde konvansiyonel DMARDs tedavisi kesilme ya da değiştirilme sebebi, VAS (visual analog scale) değeri ve biyolojik tedavilerin değiştirilme sebepleri araştırıldı.

Sonuç olarak belirli tedavi grupları arasında değişkenlerde farklılıklar görülmüştür fakat tedavi sürecine etki edebilecek parametreler ile ilgili çalışmalar literatürde yetersizdir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Romatoid artrit tedavisi, biyolojik DMARDs tedavisi, hedefe yönelik tedavi, çoklu tedavi rejimi.

SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF PARAMETERS EFFECTING MULTIPLE BIOLOGICAL OR TARGETING AGENT TREATMENT FOR TREATMENT OF ROMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis, in which many factors play a role in its etiology, is a chronic, systemic, autoimmune disease that primarily targets synovial tissues. Because of being systemic disease rheumatoid arthritis can be able to affect many organ systems and tissues. The worldwide incidence of rheumatid arthrtis is 0,5-1%. Turkey prevalence is around 0,5%. The mean age is 35-50 years; however, it can start at any age. It is more common in women.

The goals of treatment are to improve patients' quality of life by reducing symptoms, preventing joint damage, and decreasing complications of the disease.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids are aimed at managing the symptoms of the disease and reducing inflammation, but the mainstays of treatment have been conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). DMARDs treatments can still be divided into conventional synthetic DMARDs, biological therapies, while still maintaining their development. The basis of biological treatment is targeted DMARDs (target synthetic DMARDs), anti-TNF and anti-TNF non-biological DMARDs.

Our study included 130 patients with rheumatoid arthritis who were treated with conventional DMARDs, single or multiple biological treatment regimens and were still underfollow-up with these treatments. Age, gender, body mass index, concomitant diabetes mellitus presence, smoking, rheumatoid arthritis disease diagnosis year, rheumatoid factor value, anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide), sedimentation, C-reactive protein values, DAS28-ESR (disease activity score-sedimantation rate) disease score, precision number of joints, number of swollen joints in the diagnosis period were investigated. The treatment groups consisted of conventional synthetic DMARDs, single biological DMARDs or targeted biological DMARDs, multiple

biological DMARDs and / or targeted synthetic DMARDs. Patients were divided into 3 groups according to the treatment types and it was investigated whether there were any variables that would affect the type of treatment. In addition, the reasons for discontinuation or replacement of conventional DMARDs treatment, visual analog scale value and the reasons for the replacement of biological treatments were investigated.

As a result, there were differences in the variables among the specific treatment groups, but studies on the parameters that may affect the treatment process were insufficient in the literature.

Key words: Rheumatoid arthritis, treatment of rheumatoid arthritis, treatment of biological DMARDs, targeted treatment, multiple treatment regimen.

GİRİŞ

Etiyolojisinde pek çok faktörlerin rol aldığı romatoid Artrit (RA), primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, erişkinde sık görülen, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olma özelliği nedeniyle birçok doku ve sistem etkilenebilir. Eklem tutulumu açısından simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Romatoid artrit zamanında ve yeterli tedavi edilmez ise eklemlerin destrüksiyonuna, eklem hareketlerinin kısıtlanmasına sebep olabilir. Hastanın yaşam kalitesini anlamlı ölçüde bozabilir.

Romatoid artritın esas hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar. Bazı hastalarda hafif eklem tutulumları görülürken bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir (1).

Romatoid artrit ismi ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Garrod tarafından verilmiştir. 1907 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod osteoartrit ile romatoid artrit arasındaki modern ayırımı yapmış ve romatoid artrit denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır (2).

RA yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. En sık 3-6. dekatlar arasında görülür. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür ve yaşla birlikte kadın erkek oranında denklik görülür. Dünya'da görülme sıklığı %0,5-1 arasında değişmekle birlikte, coğrafi dağılım, ırk, etnisiteye göre farklılıklar gösterebilir (3,4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise prevalans %0,56 bulunmuştur (5).

I. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Romatoid artrit genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır. Genetik, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludur.

Genetik hem RA'ya yatkınlık oluşturma da hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İnsanlarda RA'ya yatkınlık oluşturan en önemli gen MHC sınıf-II (Major Histocompatibility Complex) grubuna ait HLA (Human Leukocyte Antigen) moleküllerinden HLA-DR4'tür. HLA-DR4, RA'ya artmış yatkınlığın yanında daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Normal popülasyonda HLA-DR4 %25 oranında pozitif bulunurken, RA'lı hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. HLA DR'nin beta zincirinin üçüncü yüksek derecede değişken bölgesindeki 70-74 aminoasitlerin diziliminin glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin şeklinde olmasına "Ortak Epitop" (Shared Epitope) denir. Ortak Epitop'un hastada bulunması hem hastalığın riskini artırır hem de ağır seyretmesine neden olur. HLA dışı genetik polimorfizmlerin de RA için risk oluşturduğu bildirilmektedir. Bu konu ile ilgili yeni genler keşfedilmiştir. Örneğin; hücre içi protein tirozin fosfatazın (N22; PTPN22) fonksiyonel olarak farklı tipi olan R620W yeni saptanmış bir gendir. Bu geni heterozigot olarak taşıyanlarda RA gelişme riski 2 kat, homozigot olarak taşıyanlarda ise 4 kat artmaktadır. Bu genin ürünü olan hücre içi tirozin fosfataz, T hücre aktivitesini negatif olarak düzenler. R620W alleli ile T hücre reseptörünün sinyal eşliğini değiştiren enzim aktivitesi artar ve bu durum timusta negatif seleksiyonu etkiler. PTPN22 ve R620W (Arjinin/Triptofan değişikliği) polimorfizminin timusta seleksiyonun başlangıcını etkilediği, bunun sonucunda otoreaktif T hücrelerinde artış olduğu bildirilmektedir (6,7).

Endokrin sebeplerinde romatoid artrit etiyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir. Düşük testosteron seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, ilerleyen yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir (8). Bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir. Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS'lerde daha belirgin gözlenmiştir. Bundan ötürü östrojenin koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür (9). Aksine bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı, hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir (10).

RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinin de enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir. Mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA vb. otoimmün hastalıklar oluşabilir (6,7).

II. Patogenez

Romatoid artrit; patogenezinde humoral ve hücre sel bağışıklık mekanizmalarının birlikte rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Tetiği çeken mekanizmalar gelişme göstermekte olup, kompleks bir patogeneze sahiptir. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır.

Sinoviyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlayan ve eklem in sürtünmesiz hareketi için kayganlaştıracı olan sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinoviyal sıvı eklem kapsülünün iç kesimini saran sinoviyal membran tarafından salgılanır. Artiküler kartilajda damar bulunmaz. Bu nedenle beslenmesi sinoviyal sıvı ile sağlanır.

Sitokin aracılı inflamasyon, otoimmünite temel patolojik süreçlerdir. Sinoviyal inflamasyonun patofizyolojisinde en önemli sitokin TNF- α 'dır. Bu sebeple TNF- α 'nın tedavi hedefinde yeri ve kullanım alanı çok büyüktür. Sinoviyal inflamasyonda yer alan IL-15, IL-1, IL-6, transforming growth factor- β (TGF- β), IL-12 ve IL-23 Cd4-T hücre aktivasyonuna (özellikle T_H1 ve T_H17) sebep olur. T hücreler, IL-17 üzerinden inflamasyon sürecini yürütür ve makrofajlar aktive olur. Makrofajlar TNF- α 'nın temel üreticisidir. Makrofajlar tarafından indüklenen TNF, IL-1, IL-6, IL-15 and IL-18 sinoviyal dokuda birçok proinflamatuvar yolda rol oynamaktadır. B hücreleri ise sinovit oluşumunda kritik role sahiptir. Sitokin salınımı ve antijen sunumu görevini üstlenirler. B hücrelerinin farklılaşma ve ekspansiyonunda IL-6, IL-10, B-cell activating factor (BAFF) ve proliferation-inducing ligand (APRIL) önemli rol oynamaktadır. Devam eden klinik çalışmalarla birlikte IL-6, IL-15, IL-18, IL-17, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ile ilişkili patogenetik alışamalar vardır (11).

Hastalığın erken dönemlerinde sinoviyal zar hiperemik, ödemli ve kalınlaşmış olup, sonraları eklem boşluğunu dolduracak biçimde villuslar oluşturur. Eklem kıkırdağı ile sinoviyal zarın birleşme yerinde oluşan granülasyon dokusu (pannus) kıkırdağa yayılmaya başlar. Daha sonraları pannus kalın bir fibröz doku oluşturarak eklemin fibröz ankilozlaşmasına yol açabilir. RA'daki eklem hasarı, sinoviyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinovitler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler, matriks metalloproteinazlar (MMP), sitokinler ve araziidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (12). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar, yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesine neden olurlar (13,14).

III. Hastalık Kliniği

Romatoid artrit başlangıç şekli ve klinik görünümü hastadan hastaya değişebilmekle birlikte en sık birkaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde (%55-70) başlar. Hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, sabah tutukluğu gibi nonspesifik şikâyetler bulunabilir. Hafif bir eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur. Sistemik semptomlar ile başlayan hastalıkta diğer nedenlerin dışlanması oldukça önemli ve zordur. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organomegaliler gibi sistemik belirti ve bulgular görülebilir (1,4,5,7).

RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık birkaç gün de hızlı bir progresyon izler. Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetriktir ek olarak İki veya üç gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan, ataklar halinde, oligo veya monoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin %50'den

fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür. Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur (15-18).

Ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Bazen hafif bazen ağır derecelerde seyredebilir.

III.A. Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular

Eklem tutulumu genellikle birbirini ardına eklenen simetrik poliartiküler şekildedir. Nadiren akut başlangıçlı intermittan veya ağır destrüktif seyrerde görülebilir. Genellikle elin proksimal interfalngial (PIF) ve metakarpofalangia (MKF), ayağın metatarsofalangial (MTF) ve küçük eklemlerinden başlar. Büyük eklemlerden el ve ayak bileği, diz, dirsek, kalça, omuz daha az oranda tutulur. Temporomandibuler, krikoaritenoid, sternoklavikuler eklemler RA'da sık olmamakla beraber tutulabilir (19,20).

Romatoid artritte daha az ya da en az tutulması beklenen eklemler distal interfalngial (DIF), atlantoaksiyel haricinde intervertebral eklemler ve sakroiliak eklemlerdir. Tutulan eklemde ağrı şişlik ısı artışı görülebilir. Eklemde 30 dakikadan uzun süredir katılık karakteristiktir hareket ile azalır. Hastalık tedavisiz olgularda eklem deformatelerine yol açar, MKF ve PIF eklemlerinde şişlik oluşur. Fleksiyon deformateleri, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, başparmakta Z deformateleri oluşabilir. Karpal tünel sendromu (KTS), median sinir sıkışmasına bağlı olarak gelişebilir (20,21).

Dirsek tutulumunda fleksiyon kusuru gelişmedikçe günlük aktivitelerinde bir kısıtlanma görülmez. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür (20,21).

Dizlerde medial ve lateral kompartmanlar tutulur. Bu şekil de osteoartritten ayrılır. Baker kisti popliteal bölgede, sinovyal sıvının birikimine bağlı oluşur. Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağlı valgus deformitesi oluşabilir (20,21).

Ayak ve ayak bileği eklemleri de RA'da sıklıkla etkilenir. Ayak çevresinde malleoller etrafında yaygın ödem görülebilir. Radyografik olarak erozyonlar ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır. Tarsal tünelden geçen posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu (TTS) gelişebilir. Özellikle

metatarsofalangeal eklem hemen hemen tüm RA'lılar da tutulmaktadır. Halluks valgus, çekiç parmak deformitesi, pes planus, transvers kavus düşüklüğü, lateral deviasyon gibi deformiteler oluşabilir. Deformitelere bağlı ayak parmaklarında ülserler gelişebilir (20).

Kalça tutulumu seyrek olmakla birlikte ağrı nedeniyle yürümede kısıtlılık oluşabilir. Sıklıkla RA'nın geç dönemlerinde tutulur. Femur ve asetabulum yüzeylerinde eroziv değişiklikler gözlenebilir (22).

Vertebra tutulumunda genelde sadece 1. ve 2. servikal vertebralar tutulur. Nadiren klinik semptom ve bulgu verir. Boyun ağrısı, hareket kısıtlılığı, servikal lordozda düzleşme, baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir. Atlantoaksiyal insitabilite ya da subluksasyon sonucu medulla spinalise bası semptomları; pozisyon duyusu kaybı, refleks artışı, mesane-barsak fonksiyon bozukluğu gibi görülebilir. Kuadriparezi, kuadripleji ve vertebrobasiller sendrom gelişebilir. Başın öne-arkaya ani hareketi ile herniasyon ve ani ölüm gelişebilir (20-22).

Omuz tutulumunda ise glenohumeral eklem yanında akromioklavikular eklem, Rotator Kuff, göğüs ve omuz çevresindeki birçok kas RA'dan etkilenir (1,2,17).

Temporomandibular eklem tutulumunda çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı şeklinde ortaya çıkar (19).

Krikoaritenoid Eklem tutulumunda ise ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur. İç kulaktaki küçük kemiklerin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir (23).

III.B. Cilt ve Cilt altı dokusu tutulumu

RA'nın tanı kriterlerinden biri olan romatoid nodül, genellikle basınç gören yerlerde deri altında ve bazen kemiğe yapışabilen, kapsülsüz lobüllü yapılardır. Histolojik olarak santral bölge hücresiz amorf fibrinoid nekroz bölgesidir. Orta bölgede ışınsal şekilde diziliş gösteren histiyositler ve monositler bulunur. Dış bölge plazma hücreleri, lenfositler ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Başta akciğer olmak üzere kalp, meninksler, larinks ve skleralar gibi birçok organ ve yumuşak dokularda bulunabilir. Hemen hemen tamamı seropozitif hastalarda bulunur (24). Büyüklükleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi ile küçülebilir (25).

İnflamasyona bağlı permeabilite artışına, perikapiller bağ dokusundaki polisakkarit makromoleküllerinin birikimine ve kısmen hareket azlığına bağlı ayak bileği ve ayak eklemlerinde yumuşak doku ödemi görülebilir. Tenosinovit, bursit, tendon kopmaları görülebilir. Baker kisti rüptürü sonucu sinovyal sıvının baldır kasları arasına birikimine bağlı yalancı tromboflebit oluşabilir. Periartriküler kas atrofisine bağlı güçsüzlük, periartriküler osteoporoz kemik kistleri, artiritis Mutilans, steroid tedavisine bağlı yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir (23-25).

III.C. Vaskülit

RA'da değişik şekillerde vaskülit olabilir. Bunlar obliteratif tip vaskülit, kapillerit ve venülit, subakut arterit, küçük ve orta arterlerin yaygın nekrotizan arteriti tipleridir. Obliteratif tip özellikle dijital arterleri tutar, tırnak yatağı ve pulpa lezyonlarına neden olur. Kapillerit ve venülit romatoid nodül ve sinovit oluşumuna yol açan tipidir. Subakut arterit periferik sinir lezyonlarına sebep olan tip iken nekrotizan tipi kas, sinir, kalp, gastrointestinal sistemde poliartritis nodosa benzeri vaskülit oluşturur (26).

III.D. Solunum Sistemi tutulumu

En sık plevrit ve plevral effüzyon şeklinindedir. Daha çok seropozitif erkek hastalarda görülür. Plevral mayinin PH'si ve glukoz miktarı düşüktür. Bu yüzden ampiyem ile karışabilir. Akciğer de görülen romatoid nodüller kalsifiye olabilir, kavite oluşturabilir, pnömotoraksa neden olabilir. RA pnömokonyozu ise (Kaplan Sendromu) değişik tipte pnömokonyoz yapıcı etkenlere maruziyet sonucu gelişir (kömür işçileri). Akciğerde yaygın nodüller, dansiteler oluşturur (27). Hastalık seyrinde diffüz interstisyel fibrozis gelişebilir. Diğer bağ doku hastalıkları en sık nonspesifik interstisyel pnömoni histolojik paternine sebep iken RA'da en çok görülen interstisyel akciğer hastalığı paterni usual interstisyel pnömonidir. Akut bir tablo olarak başlar. Kronik seyir gösterir. Kor pulmonaleye dönüşür (28). Küçük pulmoner arter ve arteriollerin obliteratif hastalığı nadir görülür. Pulmoner hipertansiyona (PAH) neden olabilir. Bronşiolitis obliterans (organize pnömoni) ve bronşektazide görülebilir. Bunlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan MTX gibi ilaçlar da akciğerde hasar oluşturabilir romatoid nodül interstisyel pnömoni pulmoner fibrozis gelişebilir (28,29)

III.E. Kardiyovasküler tutulum

En sık perikardit ve perikardiyal effüzyon görülür. Çoğunlukla asemptomatik seyreder. Nadiren fibrinöz perikardite neden olur. Perikardit sıvısı genellikle hemorajiktir. Lökosit sayısı yüksek, şeker miktarı düşüktür. Düşük doz steroide iyi yanıt verir. Hastaların %15'inde nüks görülür. Myokardit görülebilir. Fibrozis ve nodül gelişimi ileti defektlerine yol açarak kalp bloğuna neden olabilir. Kapak tutulumu açısından en sık mitral yetmezlik görülür. Romatoid nodüller nadiren ileti sistemlerini tutarak kalp bloğuna yol açabilirler. RA'lı hastalarda kronik inflamasyona bağlı koroner arter hastalığı ve buna bağlı morbidite ve mortalitede artış vardır. Konjestif kalp yetmezliği görülme sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır. Venöz tromboembolizm yaygın görülür. Romatoidi artrit hastalarında en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (30).

III.F. Göz tutulumu

Sjögren sendromu (SjS) ya da keratokonjonktivitis sikka en sık görülen göz bulgusudur (%10-35). Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülür. Tedavisi semptomatiktir. Episklerit; gözde kızarıklık ile kendini gösterir, iyi seyirlidir. Sklerit ilerlemiş ve aktif hastalık ile ilişkilidir, kötü seyirlidir. Görme bozukluğuna yol açar. Tedaviye genellikle yanıt vermez. Süperior oblik kasın tendiniti sonucu Brown Sendromu gelişebilir. Diplopiye neden olur kortikosteroidlere (KS) bağlı posterior subkapsüler katarakt, klorokine bağlı retinopati gelişebilir. Koryoretinit sık değildir (31).

III.G. Nörolojik Tutulum

En sık görülen nörolojik tutulum tuzak nöropatilerdir. Genellikle sinovyal hipertrofiye bağlı gelişir. En sık median sinir sıkışmasına bağlı KTS görülür. Ulnar, posterior tibial, radyal sinirin posterior interosseoz dalı sık olarak etkilenir. İlaçlara bağlı periferik nöropati oluşabilir. Simetrik sensoriyel, sensorinöromotor periferik nöropatiler, mononöritis multipleks (vasa vasorumların vaskülit ile tutulmasına bağlı) görülebilir. Atlantoaksiyel instabilite sonucu pareteziler ve kas gücünde azalma görülebilir (32).

III.H. Karaciğer, Dalak, Lenf Nodları tutulumu

Daha çok MTX ve Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı olarak transaminazlar (AST, ALT) ve alkalen fosfataz (ALP) yükselebilir. Lenfadenomegali (LAM) daha çok hasta eklemlere yakın rejyoner, küçük, ağrısız, mobil, orta sertliktedir. Bununla birlikte RA'da lenfoma sıklığı artmıştır. Splenomegali, pansitopeni, lökopenisi olan RA'lı hastalarda Felty Sendromu'ndan bahsedilir. Felty Sendromu'nda ayrıca hepatomegali ve LAM bulunabilir. Daha çok şiddetli hastalığı olan seropozitif hastalarda görülür. Çoğu tedavi gerektirmez. Ancak ağır nötropeni, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan ve iyileşmeyen bacak ülseri eşlik ederse splenektomi yapılabilir. Bazı RA'lı hastalarda büyük granüllü lenfositlerin olduğu nötrofillerin hiç görülmediği 'Büyük Granüler Lenfosit Sendromu' olarak bilinen bir T hücreli lösemi varyantı tanımlanmıştır (33).

III.I. Böbrek tutulumu

En sık mezengial glomerulonefrittir. RA tedavisinde kullanılan NSAİİ, gibi ilaçların nefrotoksik etkileri mevcuttur. Amiloidoz, RA'nın geç dönem komplikasyonudur. Sekonder amiloidoz şeklinde görülebilir. Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve kronik renal yetmezlik (KRY) gelişebilir. Prognozu kötüdür (34).

III.J. Hematolojik Sistem tutulumu

RA'lı hastalarda hastalık süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak normokrom normositer anemi görülür. İnefektif eritropoez, eritrosit yaşam süresinde kısalma, eritropoetin (EPO) seviyesinde ve kemik iliğinin EPO duyarlılığında azalma bu aneminin nedenlerindedir (35). Ek olarak RA tedavisinde kullanılan NSAİİ'lere bağlı GİS kanaması sonucu demir eksikliği anemisi; kemik iliğini süprese eden sitotoksik ilaçlara ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi; Felty sendromu'nda hipersplenizme bağlı eritrositlerin dalakta sekestrasyonu ve hemolizi sonucunda da anemi görülebilir (36).

III.K. Diğer Tutulumlar

Periartiküler ve generalize osteoporoz, hipogonadizm, kas atrofileri de hastalık seyrinde görülebilecek diğer sistem tutulumlarıdır (34-36).

IV. Laboratuvar

RA tanısında hiçbir laboratuvar testi tek başına spesifik değildir. Klinik belirti bulgular hasta anamnezi ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir (1,14).

IV.A. Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olsa bile RA açısından dikkatli olunmalıdır. Sedimentasyon ve CRP genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. CRP ve diğer AFR de hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir. Hastalığın tedavi altındaki takibinde de önemli parametrelerdir (2,7,13,14).

IV.B. Seroloji

RF (romatoid faktör), IgG'nin Fc kısmını antijen olarak tanıyan otoantikolardır. B lenfositler aktivasyonları sonucu plazma hücrelerine diferansiye olur. RF sentezlerler. RF; IgM, IgG, IgA, IgE cinsinde olup RA'da %90 IgM tipindedir. Rutin laboratuvar tetkiklerinde bakılan RF IgM yapısındadır. Bu antikolar poliklonal olup eklem içerisinde immün karmaşık oluşumu sonucunda kompleman fiksasyonu ve nötrofil aktivasyonu ile akut enflamasyona katkı sağlar. RA'da RF'nin neden bu kadar yükseldiği bilinmemekle birlikte hastaların %80'inde pozitifdir .RF pozitifliği en sık sjögren sendromu (%90) ve esansiyel miks kriyoglobulinemide(%90) görülür.Bunlar dışında SLE, skleroderma miks konektif bağ doku hastalıkları miyozitler ,subakut bakteriyel peritonit, hepatit b, hepatit c, lepra , tüberküloz, sfiliz gibi kronik enfeksiyonlarda da RF pozitifliği görülebilir.sağlıklı popülasyonda yaşla birlikte rf pozitifliği artar 60 yaş üzeri sağlıklı bireylerde RF pozitifliği %15 dir (24,25). Sensivitesi %66,3, spesifitesi %82,1'dir. RF yüksek titre de tespit edilen RA'lı hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, ekstraartiküler bulgular daha sık görülmektedir (4).

Anti-CCP, RA hastalarının yaklaşık %70'inde pozitif bulunur. Spesifitesi %99,3 sensitivitesi %67,5 dir. RF ile birlikte olduğunda spesifitesi artar. Erken romatoid artritde pozitif saptanma olasılığı çok yüksektir. Ancak tanı için serolojik markerların sensitivite ve spesifitesinden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. Anti-CCP de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur (3,10). RF'de olduğu gibi kötü prognoz, extraartiküler tutulum, daha şiddetli eklem hastalığı ile ilişkilidir. Romatoid artrit tanılı hastaların genel olarak %10-15'lik kısmına RF ve anti-CCP ile birlikte negatif görülebilir (seronegatif romatoid artrit) (3,10,11,30).

RF ve Anti CCP'ye ek olarak RA hastalarında %30 zayıf antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de saptanabilir. Serum kompleman düzeyi genellikle normal veya hafif artmıştır (4,5,7).

IV.C. Sinovyal Sıvı

Sinovyal sıvıda RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Tipik olarak inflamatuvar sinoviyal sıvı saptanır. Beyaz küre hücre sayısı 5000 ile 50000/mm³ arasındadır. Açık sarı, hafif bulanıktır. Baskın hücre tipi nötrofillerdir. Kompleman düşüktür. Vizkositesi düşüktür. Sinovyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır (4,25,26).

IV.D. Radyoloji

Direkt grafide hastalığın erken dönemlerinde; yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma, marjinal erozyonlar, geç evrelerinde ise; eklem yüzeylerinde aşırı düzensizlik, subluksasyon-luksasyon, yaygın osteoporoz, dejeneratif ve destrüktif değişiklikler, patolojik kırıklar, intraosseöz kistler, fibröz ya da kemik ankiloz yapılar görülür (36,37).

En erken değişiklikler 2. ve 3. MKF eklemlerde, 3. PIF eklemden gözlenir (36).

Bilgisayarlı tomografinin RA tanısındaki yeri kısıtlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kırık ve sinovyal dokunun görüntülenmesini sağlayan tek radyolojik yöntemdir. Hastalığın erken tanısında yaygınlığının ve klinikte kuşku bırakılmayan eklem tutulumlarının gösterilmesinde, radyografi ile saptanamayan osseöz ve yumuşak doku lezyonlarının tanımlanmasında,

pannusun doğrudan ve aktif sinovit varlığının gösterilmesinde MRG etkin bir tanı, izlem ve evrelendirme metodudur. Günümüzde eklem aralığının değerlendirilmesinde ayrıca ultrasonografi (USG) de kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artrosonografi ve MRG özellikle tek eklem değerlendirilmesinde veya eklem skorlamasında kullanılmaktadır. Bunun nedeni erken tanı ve tedavinin RA progresyonunu azalttığı hatta önlediğinin gösterilmiş olmasıdır (37)

V. Tanı

Romatoid artrit tanı kriterleri 2010 yılında revize edilmiştir. Yeni kriterlerinin oluşturulmasındaki amaç RA tanısının erken konulması ve böylece hastalık seyrini değiştiren tedavilerin erkenden başlanabilmesini sağlamak idi. DMARDs'ların erken dönemde oluşan eklem lezyonlarını azalttığı hatta önlediğinin gösterilmesiyle erken tanının önemi artmıştır. Hastalığın erken dönemde tanısı çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Bundan dolayı ayırıcı tanı önemlidir. Özellikle akut hastalık poliartrit yapan diğer hastalıklar ekarte edilmelidir. Hedef artrit ilk 3 ayı içinde tanıyı koymak ve DMARDs tedavisine başlamak olmalıdır. 6-8 haftalık süreç geçmedikçe RA tanısı şüphelidir. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir (38) (Tablo-1).

Tablo-1: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri		
Eklemler Tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem	2
	4-10 küçük eklem	3
	>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji	Negatif RF ve Negatif Anti-CCP	0
	Düşük titrede pozitif RF veya anti-CCP	2
	Yüksek titrede pozitif RF veya anti-CCP	3
Akut Faz Reaktanları	Normal CRP (mg/dl) ve normal ESR (mm/saat)	0
	Anormal CRP (mg/dl) veya anormal ESR (mm/saat)	1
Semptom süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

RF: romatoid faktör, CRP: C-reaktif protein. Eklem tutulumu şiş veya hassas eklem olabilir. ≥6 puan romatoidi artrit açısından anlamlıdır.

VI. Hastalık Seyri ve Prognoz

RA seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. En iyimser tahminle remisyon arası %25 oranındadır. Çoğunlukla hastalığın ilk yılında gerçekleşir. Yaklaşık %20'sinde hafif sekel bırakan bir düzelme gösterir, %45'inde deformite gelişir ve kronikleşir, %10 kadarı tam bir sekele doğru ilerler. Belirtmek gerekir ki RF ve anti-CCP değerlerinin tanıda anlamlı olup hastalık takibinde kullanılmaları anlamsızdır. Seropozitiflik, ortak epitop varlığı, ekstraartiküler tutulum varlığı, sigara kullanımı, yüksek akut faz cevabı, yüksek hastalık aktivitesi, eklem erozyon varlığı romatoid aritte kötü prognoz faktörlerdir (29-31).

VII. Hastalık Aktivitesi ve Remisyon Kriterleri

Romatoid artritli hasta yaklaşımında temel hedef remisyonu veya hastanın klinik olarak sıkıntılı olmadığı mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini yakalamaktır. Remisyon; herhangi bir aktif hastalık belirtisinin olmaması durumunu ifade eder ve birtakım klinik ve laboratuvar parametrelerden oluşmaktadır. Bu parametreler kullanılarak bir takım hastalık aktivitesi ölçüm indeksleri oluşturulmuştur (31) (Tablo-2).

Tablo-2: Hastalık Aktivitesi Ölçüm İndeksleri

Ölçüm Adı	Ölçüm parametreleri	Hastalık Aktivite Derecesi			
		Remisyon	Düşük	Orta	Yüksek
DAS28-ESR	HES (28 eklem) ŞES (28 eklem) ESR (mm/saat)	≤2,79	2,8-3,49	3,5-4,69	≥4,7
DAS28-CRP	HES (28 eklem) ŞES (28 eklem) CRP (mg/dl)	≤2,79	2,8-3,49	3,5-4,69	≥4,7
SDAI	HES (28 eklem) ŞES (28 eklem) CRP (mg/dl) Klinik VAS (mm veya cm)	≤3,3	>3,3-11	>11-≤26	>26
CDAI	HES (28 eklem) ŞES (28 eklem) Klinik VAS (mm veya cm)	≤2,8	>2,8-10	>10-≤22	>22
ACR/EULAR	İndeks: SDAI veya CDAI	SDAI ≤3,3 CDAI ≤2,8			
	Boolean: HES, ŞES, CRP, VAS	Tümü ≤1			

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı, DAS28-ESR: Disease Activity Score 28-Eritrosit sedimantasyon hızı, DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-C-reaktif protein, SDAI: Simple disease activity index, CDAI: Clinical activity index, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, VAS: Visual analog scale, ACR: American college of rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism

DAS28-ESR, RA hastalarında 28 eklem muayenesi sonucunda hassas ve şiş eklem sayılarının belirlenmesi, sedimentasyon hızı (mm/saat cinsinden) veya CRP (mg/dl cinsinden) değerlerinin özel bir formüle yerleştirilmesi ile hesaplanan RA hastalık aktivite ölçeklerinden bir tanesidir. Hastanın ve klinisyenin ağrı değerlendirmesine 10 cm'lik (veya 100 mm'lik) bir doğru üzerinden verdiği skoru içeren skala VAS olarak isimlendirilir. Hassas ve şiş eklem sayısına, klinisyen tarafından belirlenen VAS değeri (10 cm veya 100 mm üzerinden) eklenerek hesaplanan ölçüm CDAI, CDAI skoruna CRP eklenerek hesaplanan ölçüm SDAI'yı oluşturmaktadır. Yeni ACR/EULAR remisyon kriterlerine bakıldığında iki sınıflama kriterine ayrıldığını görmekteyiz: Boolean ve index ölçümleri. Boolean'a göre yapılan değerlendirmede hastanın HES ≤1, ŞES ≤1, CRP ≤1 mg/dl, VAS ≤1 cm (veya 10 mm) olması şartlarının tamamını karşılaması halinde remisyon olarak değerlendirilir. Index'e göre yapılan değerlendirmede ise SDAI ≤ 3,3 veya CDAI'nin ≤2,8 olması durumunda hasta remisyon olarak değerlendirilir (39).

DAS28'in gerçek remisyonu yansıtmadığına ilişkin çalışmalar olmakla birlikte klinik pratikte ortak görüş hastalık aktivasyonunda ve tedavi takibinde

faydalı bir parametre olduğudur (37). Ultrasonografi ile takip değerlendirmesi hastalık aktivite değerlendirilmesinde genel yaklaşım olarak önerilmemektedir (37,39).

VIII. Tedavi

Romatoida artrit için kür sağlayan bir tedavi henüz yoktur. Mevcut ilaçlar ve tedavi stratejileri ile önemli oranda hastada tam remisyona ulaşmak mümkündür. Tanı konduğu anda tedavi verilmelidir. Hastalar 3-6 ayda bir görülmelidir. Tedavi kesildiğinde hastalık aktivitesinin geri dönmesi kuraldır. Tedavide maksimal etki minimal yan etki prensibi temel olmalıdır. Takip ve tedavi süresince hasta-hasta yakını-hekim iş birliği ve iletişimi iyi kurulmalıdır. Özellikle hastalığın aktif dönemlerinde istirahat şarttır. Bununla birlikte uzun istirahat dönemlerinden kaçınılmalıdır. Hastayı yormayacak, çoğunlukla aktif bazen pasif egzersizler günde birkaç kez yapılmalıdır. Tedavi hedefi hastayı remisyona sokmaktır. RA'da tedaviye erken başlanırsa hastaların %20-40'ı remisyona girmektedir (40).

Tedavide semptomları düzeltici steroid ve non-steroid antiinflatuar ilaçların hastalık remisyona sağlayıcı etkileri yoktur. Hastalığın seyrine etki eden ve tedavinin temelini oluşturan ilaçlara hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARDs) denilmektedir. DMARDs tedavisi sentetik ve biyolojik olmak üzere ayrılmaktadır. Sentetik DMARDs tedavisi, konvansiyonel ve hedefe yönelik DMARDs'lar olarak, biyolojik tedavileri ise anti-TNF ve anti-TNF olmayan biyolojikler olarak gruplandırılır (39,40).

VIII.A. Steroid Olmayan Anti-inflatuar İlaçlar

Romatoid artrit tedavisinde non-steroid antiinflatuar ilaçların etkilerinin kısa sürede başlamasına rağmen hastalığın seyrini değiştirmede ve eklem hasarını önlemede pek etkileri yoktur. Bu nedenle DMARDs verilmeyen hastalarda tek başına kullanılmamalıdır. RA tedavisinde semptomatik tedavi için kullanılmaktadırlar (40). Siklooksijenaz enzim imhibisyonu ile prostoglandin sentezini azaltarak analjezik ve antiinflatuar etki sağlarlar. Ağrı palyasyon için adjuvan olarak kullanılabilirler. Bununla birlikte nsaiilerin en

sık yan etkileri gis te ülserasyon veya kanama karaciğer böbrek fonksiyon testlerinde bozulma sayılabilir (41).

VIII.B. Kortikosteroidler

NSAİİ'ler gibi rağmen hastalığın seyrini değıştirmede ve eklem hasarını önlemede pek etkileri yoktur. Tercihen prednisolon 5-10 mg dozda başlanmalı, zaman içinde doz azaltılarak mümkünse kesilmelidir. Semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Bunun yanında yaşlı, gebe, böbrek ve gastrointestinal problemleri olan hastalarda NSAİİ'lerden daha emniyetli olabilmektedir. Kortikosteroidler mutlaka DMARDs ile kombine kullanılmalıdır. İdeal kullanım; DMARDs tedavisi etkilerini gösterene kadar, inflamasyonu kontrol altına almak için olmalıdır. Uzun süre kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Uzun süre kullanımlarından kaçınılmalıdır. Uzun süre kullanımı gerekli ise yan etkileri gözlenmeli ve önlem alınmalıdır (41).

VIII.C. Hastalığı mofiyede edici ilaçlar

Bu ilaçlar enflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurmak ve erozyon gelişimini yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar. RA tanısı alan her hastaya vakit geçirmeksizin başlanmalıdır.

VIII.C.a. Sentetik Konvansiyonel DMARDs'lar

Sentetik konvansiyonel DMARD grubu içerisinde en sık kullanılan ajanlar metotreksat, sülfasalazin, hidroksiklorokin ve leflunomidir. Metotreksat romatoid artrit tedavisinin başında gelen ilaçtır. Folik asit antagonistidir. Radyografik ilerlemeyi yavaşlatır. Uygun dozda %40 hastada istenen etkiyi sağlar. Oral ya da subkutan dozda haftada tek gün uygulanır. Haftada 10-15 mg dozda başlanıp kısa sürede 30 miligrama kadar çıkılabilir. Etki başlangıcı 6-12 haftada değerlendirilir. Beraberinde folik asit tedavisi vermek yan etkileri azaltıcıdır. Oral emilimi değışkendir oral tolere edilemediğinde veya oral tedavi ile başarı elde edilemeyen hastalar da subkutan da verilebilir. Yapılan bir çalışmada oral metotreksat tedavisi almata olan 400 psöriyatik artrit ve romatoid artrit hastası incelenmiş hastaların gastrik intolerans sebebi ile %29 oranında tedaviyi terk ettikleri ve bunun en sık tedavinin ilk 3 ayı içinde olduğu, oral intolerans sonrası subkutan tedaviye geçişin hastalar tarafından sürdürülebilirliğinin %50 olduğu görülmüş (42). Metotreksatın varsayılan etki

mekanizmalarını sıralayacak olursak; hücre çoğalmasının kısıtlanması, T hücre apoptozunda artış, endojen adenozin salınımında artış, hücrel adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişiklik, sitokin üretimi, humoral yanıt ve kemik oluşumu üzerine etkisi sayılabilir. Metotreksatın farmakokinetik olarak anti-romatizmal özelliği metotreksat-poliglutamata oluşumuyla kritik önem taşır. Hücre içinde metotreksat- poliglutamata formu 5-aminoimidazole-4-carboxamidoribonucleotid transformilaz (AICAR) enzimini inhibe eder. Bu enzimin blokajı ile hücre içinde birikimi hücre dışı ve hücre dışına adenozin salınımına neden olur. Adenozin lenfosit, monosit ve nötrofiller üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır ve inflamatuvar yolu baskılar (41,42).

Oral ülserler, dispepsi, karın ağrısı, diyare, sitopeniler, transaminazlarda yükselme, nadiren siroz, interstisyel pnömonitis, diffüz interstisyel fibrozis, baş ağrısı, huzursuzluk, nadiren nörokognitif bozukluk, epileptik nöbet, diabetes insipidus, demans, optik nöropati, nadiren eklem yakınmalarının alevlenmesi, osteopati, ciltte kızarıklık, alopesi, aktinik keratoz, dermatofitoz, impotans, jinekomasti, fetal kayıp, kromozomal anomali, teratojenite (aminopterin sendromu), fırsatçı ve fırsatçı olmayan enfeksiyonlar, Lösemi, lenfoma, akciğer kanseri, nodül oluşumu (cilt ve organ), vaskülit olası yan etkileridir (41).

Tedavisi başladıktan sonra ilk başta ayda bir, daha sonra 2-3 ay ara ile kan sayımı, transaminaz ve kreatinin takibi yapılması önerilmektedir (43).

Sülfasalazin ise 1938 yılında İsveçli profesör Nanna Svartz tarafından üretilmiş olup 1970'lerin sonunda artritteki yararlı etkisini bildirince sülfasalazin bir artrit ilacı olarak kullanıma girmiştir. Sülfasalazin; salazosulfapiridin molekülünden oluşur. Bu molekül 5-amino-salisilik asit ve sülfapiridin etken maddelerinden meydana gelir. Anti-inflamatuvar ve immün modulatuar etkilidir. Tek başına kullanımı çok sınırlı olup, çok hafif erezyonla seyreden olgularda kullanılır. Diğer DMARDs'lara göre hızlı (3-6 hafta) etkilidir. Başlangıç dozu 500-1000 mg olup, 4 hafta içinde doz 2-3 g/gün dozuna çıkarılır. En sık görülen yan etkileri, gastrointestinal sistemle ilgilidir. Diğer yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi, aplastik anemi, agranülositoz, hemoliz, sülfalallerjisi olanlarda cilt reaksiyonları ve hipersensitivite, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde gelişen hemolizdir. Tam kan sayımı ve karaciğer enzimleri

izlenmelidir. Gebelik döneminde kontrendikedir, ancak emzirme döneminde kullanılabilir (44).

Hidroksiklorokin ve klorokin aslen antimalarial ilaçlardır. Bu ilaçların romatolojik hastalıklardaki etki mekanizması çok iyi anlaşılamamıştır. Kombinasyon tedavisinde kullanılırlar. Hidroksiklorokinin antiromatizmal etkisi, genellikle 3 aydan önce çıkmaz. Bazen 6-9 aya kadar uzar. Tedavide hidroksiklorokin 400 mg/gün dozda kullanılır. Aynı zamanda kolesterol seviyelerini düşürücü ve yeni tanı diyabetes mellitus sıklığını azaltıcı etkileri de söz konusudur (41). En sık görülen yan etkileri; genellikle kaşıntılı makülopapüler döküntü, gastrointestinal rahatsızlık (karın ağrısı, bulantı), nonspesifik nörolojik yakınmalar (baş ağrısı, tinnitus, uykusuzluk ve sinirlilik hali gibi) ve melanin pigmentine affinitesine bağlı saç ve deride pigment değişiklikleridir. Retina pigmentinde, ilacın birikimine bağlı görmede bozulma olabilir. Bu yakınma genellikle doza bağımlı olup, 6 mg/kg ve daha az kullananlarda görülmemektedir. Ancak yine de makular hastalığı olanlarda, kullanımından kaçınılmalıdır. İlacın göz toksisitesi açısından 6-12 ayda bir göz doktoru tarafından yakından takip edibi gerekmektedir. Gebelikte kullanımı önerilmemektedir (7,40,41).

Leflunamid kısmen yeni bir immünmodülatuar ajan olup, ilk kez 1998'de RA için metotreksat ve diğer DMARDs ile hastalığı kontrol altına alınamayan veya tolere edemeyen olgular için FDA onayı almıştır. Oral yolla alınan leflunamidin, tamamı gastrointestinal sistemden (%100) absorbe olur ve yiyeceklerle etkilenmez. İlacın %60-70'i idrarla atılır. Ortalama yarı ömrü 15 gündür. Leflunamid, aktive lenfositlerin G1 hücre fazında iken kullandıkları dihidroorotat dehidrogenaz enzimini bloke ederek de nova primidin ribonükleotid sentezini inhibe eder. Böylece hem DNA hem de RNA sentezi bloke olur ve lenfositlerin özellikle T hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması belirgin şekilde azalır. Diğer önemli etkisi, membran glikozilasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder, sikloksijenaz-2 baskılanır. Aynı zamanda immün ve inflamatuvar yolda kritik önemi olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör aktivasyonunu da bloke eder (11,12,40). Klinik çalışmalarda metotreksata etkinlik açısından eşdeğer

bulunmuştur. Çalışmalarda en sık bildirilen yan etki; diyare, bulantı, karın ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, cilt döküntüsü, alopesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu, nadiren baş ağrısı, hipertansiyon ve oral ülserlerdir (40). İlacın kesildikten sonra eliminasyonu 3 aydan 2 yıla kadar sürer. Bu nedenle gebelik planlanıyorsa temizlenme için kolestramin günde 3 kez 4-8 gram/gün, 10-11 gün kullanılır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayında aylık, daha sonra 2-3 ayda bir transaminaz ve tam kan sayımı bakılmalıdır (40,41).

VIII.C.b. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik orjinli dmarlar DMARD'lar, inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke ederler. Bu tedavi ajanları, romatizmal hastalıklarda inflamasyonun farklı noktalarında etkili olurlar. Bu grupta anti-TNF ve anti-TNF dışı biyolojik DMARDs'lar ve hedefe yönelik sentetik DMARDs'lar bulunur (45). Biyolojik DMARDs'ların etki prensibi genelde iki şekildedir. Tümör nekroz faktörü alfa'ya (TNF- α) karşı monoklonal antikor oluşturulur veya ortama reseptör füzyon proteini verilerek, hücre zarı üzerindeki çözülebilir TNF reseptörlerin etkisine benzer şekilde TNF inhibisyonu yapılabilir. Anti-TNF grubunda, infliksimab, etanercept, certolizumab, adalimumab ve golimumab yer alır. TNF dışı biyolojik DMARDs'lar arasında ise IL-6 reseptörü monoklonal antikor olan tocilizumab, CLTA4-IgG1 füzyon proteini abatacept, anti-CD20 mooklonal antikor rituksimab sayılabilir (41,45).

Anti-TNF ilaçların en sık görülen yan etkileri, uygulama yeri enfeksiyonları, üs solunum yolu vb sistemik enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıklar, lupus benzeri otoimmün klinik tablolar, kalp yetmezliği, sitopeni, demiyelinizan hastalık, nefrotoksisite, hepatotoksisite, astım, pulmoner fibrozis daha nadir olarak granulomatoz akciğer hastalıkları, kolon perforasyonları, konvülsiyonlar, düşük ayak, nöropati, astenozospermi, gloöerulonefrit sayılabilir. Sık görülen yan etkilerin başında enjeksiyon ve infüzyon yeri cilt reaksiyonları ve üst solunum yolu başta olmak üzere enfeksiyonlar gelmektedir. Klinik çalışmalarda oran daha yüksek olsa da ciddi infüzyon reaksiyonları %1 civarındadır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları adalimumab'da %37 etanercept'te %50 civarında bildirilse de

nadiren ciddi reaksiyona sebep olmaktadır. Golimumab certolizumab için daha nadir bir yan etkidir (46).

TNF- α , vücut savunmasında önemli bir proinflamatuvar sitokin olduğu için, anti-TNF tedavisi, özellikle hücre içi mikrobik ajanlarla olan enfeksiyonlar daha belirgin olmakla birlikte, aslında her türlü enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, farenjit, bronşit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi daha az ciddi enfeksiyonlar yanında, pnömoni, sellülit, septik artrit, eklem protez enfeksiyonları da diğer görülen çeşitlerdir (47). Anti-TNF ajanlara bağlı enfeksiyonlarla ilgili bir çalışmada, tedaviye başlandıktan sonraki ilk 6 ay yan etki riskinin en yüksek olduğu ve bu riskin zaman içinde azaldığı belirtilmiştir (48). Romatizmal hastalık aktivitesi yüksek bile olsa, ciddi enfeksiyon yatkınlığı olan hastalarda anti-TNF tedavi vermeden önce, çok iyi bir risk-yarar oranı hesaplaması yapılmalıdır (46-48).

Anti-TNF ilaçların en sık tercih edilenlerinden olan infliksimab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinden pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder. Sinovyal doku hasarı oluşumunu engeller. İnfliksimab kilogram başına 5 miligram olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Ortalama yarı ömrü 8-9 gündür (45).

Grubun diğer bir üyesi olan etanercept soluble TNF reseptör füzyon proteindir. Ortalama yarı ömrü 102 saattir. Önerilen doz haftada 2 kez 25 mg subkütan uygulamadır (45,48).

Adalimumab monoklonal insan antikorudur. Yarı ömrü 10-20 saattir ve 40 mg dozunda subkutan 15 günde bir yapılır. 2003 yılında FDA tarafından RA tedavisinde onay almıştır. Golimumab da adalimumab gibi TNF α 'ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur. Ayda bir 50 mg subkütan uygulanır (45).

Ülkemizde kullanılmakta olan tümör nekrotizan faktör alfa inhibitörü ajanlar ailesine en son katılan ve grubun beşinci üyesi olan sertolizumab pegol TNF- α 'ya karşı oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan

yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlama bölgesinden (Fab) oluşur. Bu yeni molekül, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki tane temel özelliği vardır. Hücreye bağlanma bölgesinin (Fc) olmaması ve molekülün pegilize olması bu özelliklerdir (49).

TNF dışı biyolojik DMARDs'lara bakıldığında ise B hücresi yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanan rituksimab sık kullanan RA tedavilerindedir. Rituksimab üç farklı mekanizma üzerinden B hücrelerinin ölümüne neden olur. Bunlar; Antikora bağımlı, hücre aracılı sitotoksikite, kompleman bağımlı sitotoksikite ve apoptozdur. Bu mekanizmalar üzerinden en önemlisi antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikitedir. 500-1000 mg dozunda iki hafta arayla intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Hepatit B için mutlaka tarama yapılmalı gerekirse profilaksi verilmelidir. Rituksimab tedavisi sırasında infüzyon ve enjeksiyon yeri enfeksiyonları görülebilir. Ek olarak nadiren (1/25000) polyomaviridae familyasından, John Cunningham Virüs (JCV) isimli DNA yapısında bir polyomavirüsün sebep olduğu nörolojik semptomların ön planda olduğu SSS enfeksiyonu olan progresif multifokal lökoensefalopati gelişebilir (45).

Abatacept TNF dışı biyolojik DMARDs'ların bir üyesidir. İnsan sitotoksik t-lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'teki eksternal kısmı insan IgG1 yapısındaki ağır zincir ile birleştirilmesi ile yapılmıştır. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve CD86'ya bağlanır. Bu bağlanma T lenfositlerin CD28 yoluyla aldığı uyarıyı inhibe eder (45). Hem IV infüzyon formu, hem de subkutan formu vardır. İnfüzyonu için erişkinlerde önerilen doz 60 kilogramdan zayıf hastalar için 500 mg, 60–100 kilogram hastalar için 750 mg ve 100 kilogramdan daha ağır hastalar için 1000 mg olmak üzere 0. 2. 4. hafta ve sonra ayda bir infüzyon şeklindedir. Subkutan formu 125 mg/hafta şeklinde uygulanmaktadır (50).

Tosilizumab IL-6 reseptörüne karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur. Romatoid artrit olgularında yarılama ömrü konsantrasyonuna bağımlı olup, her dört haftada bir verilen 4 mg/kg dozu için yaklaşık 11 gün, 8 mg/kg dozu için yaklaşık 13 gündür. RA tedavisinde etkinliği çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir. RA tedavisinde metotreksat veya diğer DMARDs'lar ile kombine

şekilde verilebileceği gibi, metotreksat intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalarda monoterapi şeklinde de verilebilir. Özellikle sistemik inflamasyonu çok hızlı bir şekilde kontrol altına alması halsizlik ve anemi gibi bulgularının hızla düzeltilmesi önemli bir avantajdır. Başlıca yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, transaminazlarda yükselme ve karın ağrısıdır. Kolesterolde yükselme oluşturabilir. Sarilumabta bu gruptaki ajanlardan biridir. Üzerinde çalışılan ufuktaki diğer IL-6 reseptörü monoklonal antikorları ise olokizumab ve klazakumabdır (51).

VIII.C.b. Hedefe Yönelik Sentetik DMARDs'lar

Romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılmakta olan yeni kuşak biyolojik tedavilerin uygulama yolu pratik olmadığından, etkili oral küçük molekül tedavilerin geliştirilmesi gerekmiştir. Janus kinaz (JAK) enzimini inhibe eden tofasitinib bu amaçla üretilen ilk oral, biyolojik olmayan DMARDs tedavisidir. Tofasitinib primer olarak JAK1 ve JAK3, daha az olarak ise JAK2'yi inhibe eder. Spesifik olarak JAK'lara karşı geliştirildiği için hedefe yönelik sentetik DMARDs olarak adlandırılır. Tofasitinib ve barisitinib bu grubun üyeleridir. Ülkemizde şu an kullanımda olan tofasitinibtir. Yarı ömrü 3 saatir. Oral kullanımı takiben 30 dakikada kanda etkin düzeye ulaşır alerjik rekaisyon ve hiperlipidemi oluşturabilir (51).

Romatoid artrit tedavi modaliteleri ve basamak tedavileri günümüzde hala gelişimini sürdürmektedir. Hasta için tek bir tedavi tipi ve adımı olmayıp tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Bu süreçte hastaların herbiri için tedavinin yarar, risk, yan etki profilleri iyi bilinmelidir. Günümüzde romatoid artrit tedavisin yan etki ve etki profillerinin her hasta için değişken olmasının sebepleri bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili araştırmalar sınırlıdır. Bu çalışmada bu bilgiler doğrultusunda romatoid artrit hastaların tedavi çeşitliliklerine sebep olabilecek parametrelerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak düzenlenmiş olup Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 20.11.2018 tarih ve 2018-20/5 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 20 yıldır izlemde olan konvansiyonel DMARDs, tek veya çoklu biyolojik DMARDs veya hedefe yönelik tedavi rejimleri denenmiş ve hala bu tedaviler ile izlemde olan 130 romatoid artrit tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar tedavi durumlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastalık takibi boyunca sadece konvansiyonel DMARDs tedavisi alanlar grup 1, tek bir biyolojik DMARDs tedavisi alan hastalar grup 2, konvansiyonel DMARDs sonrası 3 veya üzeri sayıda biyolojik DMARDs veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisi alan hastalar grup 3'ü oluşturmaktadır.

Her 3 grup için ortak olarak yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, eşlik eden diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, romatoid artrit hastalık tanı yılı, hastalık tanısı konulduğu dönemdeki RF, anti-CCP, sedimentasyon, CRP değerleri, tanı dönemindeki DAS28-ESR hastalık skorlaması, hassas ve şiş eklem sayıları araştırıldı. Ortak parametrelere ek olarak grup 2 de konvansiyonel DMARDs tedavisi kesilme ya da ek tedavi eklenme sebebi ve tedavi öncesi VAS değeri, grup 3 de ise biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavilerinin değiştirilme sebepleri araştırıldı. VAS değeri hasta verilerine ulaşılamadığı için grup 1'de değerlendirilmeye alınmadı.

Beden kitle indeksi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) beden kitle indeksi sınıflama verilerine göre sınıflandırıldı. BKİ 18,5 ve altı zayıf, 18,5 ve 24,9 arası normal, 25 ve 29,9 arası fazla kilolu, 30 ve 49,9 arası obez, 50 ve üzeri süper obez olarak kabul edildi.

Romatoid artrit hastalık aktivasyon skorlamalarından biri olan DAS28-ESR değeri güncel kılavuzlar ışığında veriler taranırken belli aralıklara göre

gruplandırıldı. DAS28-ESR için 2,79 ve altındaki değerler remisyon, 2,8 ve 3,49 arası düşük, 3,5 ve 4,69 arası orta, 4,7 ve üzerindeki değerler yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırıldı.

RF, Anti-CCP parametreleri laboratuvar referans aralıkları ve 2010 ACR/EULAR romatoid artrit tanı kriterlerine uyacak şekilde negatif, düşük titrede pozitif, yüksek titrede pozitif olacak şekilde gruplandırıldı. RF için 10,9'un, anti-CCP için 5 ve altı değerler negatif kabul edildi. Bu değerlerin 3 katının altındaki yükseklikler düşük titrede pozitiflik, 3 katının üstündeki yükseklikler yüksek titrede pozitiflikler olarak değerlendirildi. CRP için laboratuvar referans değerinin (0,5 mg/dl) üstünde ve altında olmak üzere sırasıyla negatif ve pozitif değer verilerek tarama yapıldı.

Hasta ve hekim tarafından yapılan (VAS) değeri 100 mm üzerinden puanlanarak veriler kaydedildi.

Her bir grup için ortak parametreler birbirleri ile kıyaslandı.

18 yaşından küçük olan hastalar, elektronik verileri ve araştırılan parametreleri eksik olan hastalar, bilgi almak üzere ulaşılamayan hastalar, romatoid artrit tanısı şüpheli olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu veriler, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, laboratuvar tetkikleri incelenerek ve hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile oluşturuldu

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem t-testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare ve Fisher Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi romatoloji polikliniğinde takipli 130 romatoid artrit tanılı hasta incelendi. Hastalar 3 grupta incelendi: Hastalık takibi boyunca sadece konvansiyonel DMARDs tedavisi alanlar (grup1 n=48), konvansiyonel DMARDs ile beraber veya sonrasında sadece tek bir biyolojik DMARDs tedavisi alanlar (grup 2 n=50), konvansiyonel DMARDs ile beraber veya sonrasında birçok çeşit biyolojik DMARDs veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisi alanlar (grup 3 n= 32).

I. Grup 1 (Konvansiyonel DMARDs tedavisi alan) Hasta Verileri

Grup 1'de romatoid artrit tanılı konvansiyonel DMARD tedavisi ile takipte olan 48 hasta mevcuttu. Hastaların 22'si (%45,83) erkek, 26'sı (%54,17) kadın idi. Yaş ortalaması $61,50 \pm 10,47$ olup minimum yaş 36, maksimum yaş 79 idi. Hastaların 23'ü (%47,90) normal kilolu 22'si (%45,80) fazla kilolu 3'ü (%6,30) obez idi. Hastaların 21'i (%43,80) sigara içmekte iken 27'sinde (%56,30) hiç sigara öyküsü bulunmamakta idi. Grup 1'e ait hastaların 14'ünde (%29,20) diyabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Grup 1'e ait hastaların romatoid artrit tanı aldığı yıl en geç tanı alan hastada 2 yıldır, en erken tanılı hasta da ise 20 yıldır. Hastaların ortalama hastalık tanı yılı 10 yıl idi. Hastaların tanı yılları araştırmadaki kolaylıklar açısından 10 yıldan uzun ve kısa olmak üzere gruplandırıldı. Hastaların 32'si (%66,70) 10 ve 10 yıldan uzun süredir, 16'sı (%33,50) 10 yıldan kısa süredir romatoid artrit tanısı ile takip edilmekte idi.

Tanı dönemindeki laboratuvar parametrelerinden RF, anti-CCP, sedimantasyon, CRP düzeyleri değerlendirildi. Sedimantasyon değeri en yüksek 120 mm/saat en düşük 3 mm/saat görüldü. Sedimantasyon ortalama değeri $35,6 \pm 28,8$ mm/saat idi. Hastaların 29'unun (%60,40) tanı dönemi CRP değerleri pozitif görüldü. Tanı döneminde 10 hastanın (%20,80) RF, 12 hastanın (%25) anti-CCP değeri negatif, 15'inin (%31,30) düşük titrede RF,

14'ünün (%29,20) düşük titrede anti-CCP pozitifliği, 23'ünün (%47,90) yüksek titrede RF, 22'sinin (%45,80) yüksek titrede anti-CCP pozitifliği mevcuttu.

Hastalığın aktivasyon parametrelerinden olan HES ve ŞES ve bu parametrelerin dahilinde hesaplanan DAS28-ESR değerleri de incelendi. Hastaların tanı dönemi hassas eklem sayısı minimum 2 maksimum 23 iken ortalama $10,08 \pm 5,93$ idi. Şiş eklem sayısı minimum 0 maksimum 3 olup ortalama değeri $0,88 \pm 0,84$ idi (Tablo-3).

Tablo-3: Grup 1'e ait klinik, laboratuvar, demografik veriler

	n=48 (%)
Yaş (Yıl)	61,50±10,47 (36:79)
Cinsiyet (E/K)	22/26
BKI	
Normal	23 (%47,90)
Fazla Kilolu	22 (%45,80)
Obez	3 (%6,30)
Diyabetes Mellitus	
Var	14 (%29,20)
Yok	34 (%70,80)
Sigara Kullanımı	
Var	21 (%43,80)
Yok	27 (%56,30)
Romatoid artrit Tanı Yılı	
<10 yıl	32 (%66,70)
≥10 yıl	16 (%33,50)
Tanı dönemi CRP	
Negatif	19 (%39,60)
Pozitif	29 (%60,40)
Tanı dönemi Sedimentasyon	29 (3:120) (35,65±28,28)
Tanı dönemi DAS28-ESR	
≥4,7	10 (%20,80)
3,5-4,69	30 (%62,50)
2,8-3,49	7 (%14,60)
≤2,79	1 (%2,10)
Tanı dönemi HES	9 (2:23) (10,08±5,93)
Tanı dönemi ŞES	1(0:3) (0,88±0,84)
Tanı dönemi RF	
Negatif	10 (%20,80)
Düşük Pozitif	15 (%31,30)
Yüksek Pozitif	23 (%47,90)
Tanı dönemi Anti-CCP Değeri	
Negatif	12 (%25)
Düşük Pozitif	14 (%29,20)
Yüksek Pozitif	22 (%45,80)

E: Erkek, K: Kadın, BKI: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimentasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, RF: romatoid faktör Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

II. Grup 2 (Tekli Biyolojik DMARDs Tedavisi Alan) Hasta Verileri

Grup 2 içerisinde romatoid artrit tanılı tekli biyolojik DMARDs tedavisi alan 50 hasta mevcuttu. Hastaların 22'si (%44) erkek, 28'si (%56) kadın idi. Yaş ortalaması 57.74 ± 10.94 olup minimum yaş 32, maksimum yaş 75 idi. Hastaların 14'ü (%28) normal kilolu, 15'i (%50) fazla kilolu, 21'i (%22) obez idi. Hastaların 22'si (%44) sigara içmekte iken 28'inde (%56) hiç sigara öyküsü bulunmamakta idi. Grup 2 'ye dahil edilen hastaların 12'sinde (%24) diyabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Tanı alınan yıllar incelendiğinde, en erken 2 yıl en geç 19 yıldır romatoid artrit tanılı hasta mevcuttu. Hastaların 29'unun (%58) romatoid artrit tanısı 10 yıldan daha önce konmuş iken, 21'i (%42) 10 ve 10 yıldan uzun süredir RA tanılı idi.

Tanı dönemindeki sedimantasyon değeri en yüksek 120 mm/saat en düşük 3 mm/saat, ortalama değeri $35,7 \pm 27,36$ hesaplandı. Hastaların 18'inin (%36) tanı dönemi CRP değeri negatif, 32'sinin (%64) tanı dönemi CRP değeri pozitif görüldü. Tanı döneminde 5 hastanın (%10) RF, 3 hastanın (%6) anti-CCP değeri negatif, 16'sının (%32) RF ve anti CCP düşük titrede, 29'unun (%58) RF, 31'inin (%62) anti-CCP değeri yüksek titrede pozitif bulundu.

Tanı dönemi hassas eklem sayısı minimum 1 maksimum 22 iken ortalaması; $6,86 \pm 5,89$, şiş eklem sayısı minimum 0 maksimum 2 olup ortalaması $0,66 \pm 0,59$ idi. Grup 2 içerisinde VAS değeri Minimum 10 mm maksimum 85 mm olup medyan değeri $55,70 \pm 22,8$ idi.

Konvansiyonel DMARDs kesilme veya değiştirilme sebepleri tedaviye yanıtızsızlık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, gastrointestinal sistem intoleransı ve alerjik reaksiyon olarak gruplandırıldı. Oranlara bakıldığında 20 hastada (%40) tedaviye yanıtızsızlık, 14 (%28) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, 10 (%20) hastada gastrointesitnal sistem intoleransı ,6 (%12) hastada alejik reaksiyon sebebi ile ilaç modifikasyonu yapıldığı görüldü.

Hastaların Konvansiyonel DMARDs tedavisinden tekli biyolojik ajan ekleme süresine geçiş süresi ortalama $5,04 \pm 4,46$ olup maksimum 17 minimum 1 senede ilaç düzenlenmesi yapılmıştı (Tablo-4 ve Tablo-5).

Tablo-4: Grup 2'ye ait klinik, demografik veriler

	n=50 (%)
Yaş (Yıl)	61(32:75) (57,74±10,94)
Cinsiyet (E/K)	22/28
BKI	
Normal	14 (%28)
Fazla Kilolu	15 (%50)
Obez	21 (%22)
Diyabetes Mellitus	
Var	12 (%24)
Yok	38 (%76)
Sigara Kullanımı	
Var	22 (%44)
Yok	28 (%56)
Romatoid Artrit Tanı yılı	
<10 yıl	29 (%58)
≥10 yıl	21 (%42)

E: Erkek, K: Kadın, BKI: Beden kitle indeksi. Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

Tablo-5: Grup 2'ye ait laboratuvar ve ilaç verileri

	n=50 (%)
Tanı dönemi CRP	
Negatif	18(%36)
Pozitif	32(%64)
Tanı dönemi Sedimantasyon	29 (3:120) (35,70±27,36)
Tanı dönemi DAS28-ESR	
≥4,7	4 (%8)
3,5-4,69	31 (%62)
2,8-3,49	12 (%24)
≤2,79	3 (%6)
Tanı dönemi HES	5 (1:22) (6,86±5,89)
Tanı dönemi ŞES	1 (0:2) (0,66±0,59)
Tanı dönemi RF	
Negatif	5 (%10)
Düşük Pozitif	16 (%32)
Yüksek Pozitif	29 (%58)
Tanı dönemi Anti-CCP	
Negatif	3 (%6)
Düşük Pozitif	16 (%32)
Yüksek Pozitif	31 (%62)
Tanı dönemi VAS	62,50 (10:85) (55,70±22,82)
Biyolojik DMARDs'a Geçiş Süresi (Yıl)	4(1:17) (5,04±4,46)
Konvansiyonel DMARDs Modifikasyon Sebebi	
Tedaviye Yanıtsızlık	20(%40)
KCFT Yüksekliği	14(%28)
Gastrointestinal Sistem Yan etkisi	10(%20)
Alerjik Reaksiyon	6(%12)

CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimantasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, RF: Romatoid faktör, VAS: Visual analog scale KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

III. Grup 3 (Çoklu Biyolojik ve/veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARDs Tedavisi Alan) Hasta Verileri

Grup 3 de romatoid artrit tanılı çoklu biyolojik ve/veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisi alan 32 hasta mevcuttu. Takip ettiğimiz bu grup hasta popülasyonu sınırlı sayıda olup cinsiyet dağılımı homojenitesi bu açıdan sağlanamadı. Grup 3 içerisinde sadece 2 erkek hasta mevcut iken geri kalan 30 hasta kadın idi. Yaş ortalaması $53,09 \pm 12,95$ olup minimum yaş 30, maksimum yaş 76 idi. Hastaların 11'i (%34,40) normal kilolu, 12'si (%37,50) fazla kilolu 9'u (%28,10) obez idi. Hastaların 14'ü (%43,80) sigara içmekte iken 18'i (%56,30) sigara kullanmamıştı. Grup 3 'e dahil edilen hastaların 13'ünde (%40,60) diyabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Hastaların en erken 3 yıl en geç 20 yıl önce RA tanısı aldıkları görüldü. Hastaların 13'ü (%40,60) 10 yıldan kısa, 19'u (%59,40) 10 yıl ve 10 yıldan uzun süredir romatoid artrit ile takipli idi.

Tanı dönemindeki sedimantasyon en yüksek 82 mm/saat en düşük 9 mm/saat ortalama $40,84 \pm 18,10$ görüldü. Hastaların 13'ünün (%40,60) tanı dönemindeki CRP değeri negatif iken 19'unun (%59,40) pozitif idi. Hastalardan 8'inin (%25) RF, 13'ünün (%40,6) anti-ccp negatif, 17'sinin (%53,10) RF, 6'sinin (%18,80) anti-CCP değeri düşük titrede pozitif, 7'sinin (%21,90) RF, 13'ünün (%40,60) anti-ccp'si yüksek titrede pozitif görüldü.

Hastaların tanı dönemi HES'i minimum 0, maksimum 20 iken ortalaması değeri $9,06 \pm 5,81$, ŞES'i minimum 0, maksimum 2 olup ortalaması $0,97 \pm 0,69$ idi. VAS değeri minimum 3, maksimum 85 ölçülmüş olup ortalama değeri $37 \pm 21,99$ idi.

Konvansiyonel DMARDs tedavisi modifikasyon sebebi 27 (%84,40) hastada tedaviye yanıtızsızlık, 3 (%9,40) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, 1 (%3,10) hastada gastrointestinal sistem intoleransı, 1 (%3,10) hastada alejik reaksiyon idi. Hastalarda konvansiyonel DMARDs tedavisi ardından ilk biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisine geçiş yılı ortalaması $6,47 \pm 5,68$ olup maksimum 21 yıl, minimum 1 yılda ilaç geçişi yapılmıştı.

Birinci biyolojik veya hedefe yönelik tedaviden ikinciye geçişin gerekçeleri, tedaviye yanıtızsızlık, cilt reaksiyonu, sitopeni ve gebelik olarak gruplandırıldı. Hastaların 12'si (%37,5) tedaviye yanıtızsızlık, 9'u (%28,10) cilt reaksiyonu, 9'u (%28,1) sitopeni, 2'si (%6,30) gebelik ile ilaç değişikliği yapmıştı.

İkinci biyolojik veya hedefe yönelik tedaviden üçüncüye geçiş sebepleri de aynı sebeple ile kıyaslandı. Hastaların 27'si (%84,40) tedaviye yanıtızsızlık, 2'si (%6,30) cilt reaksiyonu, 1'i (%3,10) sitopeni, 1'i (%3,10) gebelik ile ilaç değişikliği yapmıştı (Tablo-6, Tablo-7, Tablo-8).

Tablo-6: Grup 3'e ait klinik ve demografik veriler

<i>n=32 (%)</i>	
Yaş (Yıl)	53,09±12,95 (30:76)
Cinsiyet (E/K)	2/30
BKI	
Normal	11 (%34,40)
Fazla Kilolu	12 (%37,50)
Obez	9 (%28,10)
Diyabetes Mellitus	
Var	13 (%40,60)
Yok	19 (%59,40)
Sigara Kullanımı	
Var	14 (%43,80)
Yok	18 (%56,30)
Romatoid Artrit Tanı Yılı	
<10 yıl	13 (%40,60)
≥10 yıl	19 (%59,40)

E: Erkek, K: Kadın, BKI: Beden kitle indeksi
Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

Tablo-7: Grup 3'e laboratuvar ve aktivite skorlaması değerleri

	<i>n=32 (%)</i>
Tanı Dönemi CRP	
Negatif	13 (%40,60)
Pozitif	19 (%59,40)
Tanı Dönemi Sedimantasyon	40,50(9:82) (40,84±18,10)
Tanı Dönemi DAS28-ESR	
≥4,7	7 (%21,90)
3,5-4,69	24 (%75)
2,8-3,49	1 (%3,10)
≤2,79	0
Tanı Dönemi HES	8,50 (0:20) (9,06±5,81)
Tanı Dönemi ŞES	1 (0:2) (0,97±0,69)
Tanı Dönemi RF	
Negatif	8 (%25)
Düşük Pozitif	17 (%53,10)
Yüksek Pozitif	7 (%21,90)
Tanı Dönemi anti-CCP	
Negatif	13 (%40,60)
Düşük Pozitif	6(%18,80)
Yüksek Pozitif	13(%40,60)
Tanı dönemi VAS	31 (3:85) (37±21,99)

CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimantasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, RF: romatoid faktör
Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir

Tablo-8: Grup 3'e ait ilaç verileri

	<i>n:32 (%)</i>
<i>Biyolojik DMARDs'a geçiş süresi (Yıl)</i>	<i>4 (1:21)</i> <i>(6,47±5,68)</i>
<i>Konvansiyonel DMARDs modifikasyon sebebi</i>	
<i>Yanıtsızlık</i>	<i>27 (%84,40)</i>
<i>KCFT yüksekliği</i>	<i>3 (%9,40)</i>
<i>Gastrointestinal sistem yan etkisi</i>	<i>1 (%3,10)</i>
<i>Alerjik reaksiyon</i>	<i>1 (%3,10)</i>
<i>1.ilaç değişim sebebi</i>	
<i>Yanıtsızlık</i>	<i>12 (37,50)</i>
<i>Cilt Reaksiyonu</i>	<i>9 (28,10)</i>
<i>Sitopeni</i>	<i>9 (28,10)</i>
<i>Gebelik</i>	<i>2 (6,30)</i>
<i>2.ilaç değişim sebebi</i>	
<i>Yanıtsızlık</i>	<i>27 (%84,40)</i>
<i>Cilt Reaksiyonu</i>	<i>2 (%6,30)</i>
<i>Sitopeni</i>	<i>1 (%3,10)</i>
<i>Gebelik</i>	<i>1 (%3,10)</i>

DMARDs: Disease modifying anti-rheumatologic drugs, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir

IV. Grup 1 ve 3 verilerinin karşılaştırılma sonuçları

Grup 3'ün yaş grup1'den daha yüksek görüldü ($p=0,002$). Gruplar arasında dağılımdaki heterojenite sebebi ile cinsiyet grupları arasında karşılaştırma yapılmadı.

İki grup arasında beden kitle indeksine göre fark görülmüştür. Alt grup analizinde obez hastaların dağılımı grup 3 de anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür($p=0,007$). Normal ve fazla kiloluların dağılımda farklılık görülmedi. Diyabet görülme sıklığı ve sigara kullanımında gruplar arasında fark bulunmamakta idi.

Romatoid artrit tanı yılına göre yapılan karşılaştırmada grup 3' de 10 sene ve üzerinde romatoid artrit tanısı ile takipli hastalar anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.021$).

Tanı dönemindeki sedimantasyon değeri grup 3 de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.050$). RF, anti-CCP, CRP değerine göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Tanı dönemi hassas ve şiş eklem sayısı, DAS28-ESR puanına göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır (Tablo-9).

V. Grup 2 ve 3 verilerinin karşılaştırma sonuçları

Medyan yaş düzeyi grup 2'de grup 3'e göre daha yüksek bulundu. İki grup arasında cinsiyet dağılımında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Kadınların oranı grup 3'te daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Beden kitle indeksi, diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, romatoid artrit tanı yılı dağılımında gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Tanı dönemi yüksek pozitif RF değeri olanların oranı grup 2'de daha yüksek bulunmuştur. Negatiflik ve düşük pozitiflik oranlarında farklılık görülmemiştir.

Tanı dönemi negatif anti-CCP değerine sahip olanların oranı grup 3'te anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Düşük ve yüksek pozitif titrelerin dağılımında fark görülmemiştir.

Tanı dönemi sedimantasyon ve CRP düzeylerinde gruplar arasında farklılık görülmemiştir.

Hassas eklem sayısı gruplar arasında farklılık göstermez iken şiş eklem sayısı düzeyi grup 3' te daha yüksek bulunmuştur.

DAS 28-ESR skoru 2,8-3,49 (orta aktivite) düzeyinde olanların oranı grup 2 de daha yüksek oranda iken yüksek aktivite ve düşük aktivite dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tanı anındaki VAS değeri gruplar arasında farklılık göstermektedir. Medyan VAS değeri grup 2 de daha yüksek bulunmuştur.

DMARDs süresine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır. Konvansiyonel DMARD modifikasyonu sebebine göre gruplar arasında farklılık yoktur. Tedaviye Yanıtsızlık nedeniyle konvansiyonel DMARDs modifikasyon oranı grup 3 de daha yüksektir (Tablo-10).

VI. Grup 1 ve 2 Verilerinin Karşılaştırma Sonuçları

Gruplar arasında yaşa ve cinsiyete göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Beden kitle indekslerine göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır. Alt grup analizlerinde normal kiloluların oranı grup 1' de daha yüksektir. Fazla kilolu ve obezlerin dağılımında farklılık görülmemiştir.

Diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı ve tanı yılına göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Tanı Romatoid Faktör değerine göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Tanı anındaki Anti-CCP değeri negatif olanların oranı grup 1' de daha yüksektir.

Sedimentasyon ve CRP değerine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Hassas eklem sayısı düzeyi grup 1 de daha yüksek bulunmuştur.

Şiş eklem sayısı ve DAS28-ESR düzeyinde farklılık görülmemiştir (Tablo-11).

Tablo-9: Grup 1 ve 3 'ün klinik, laboratuvar, demografik verilerinin karşılaştırılması

	Grup1 (n=48)	Grup3 (n=32)	p-değeri
Yaş	61,50±10,47 (36:79)	53,09±12,95 (30:76)	0,002^a
Cinsiyet (E/K)	22/26	2/30	-
BKI			
Normal	23 (%47,90)	11 (%34,40)	0,026^b
Fazla Kilolu	22 (%45,80)	12 (%37,50)	
Obez	3 (%6,30)	9 (%28,10)	
Diyabetes mellitus			
Var	14 (%29,20)	13 (%40,60)	0,288 ^b
Yok	34 (%70,80)	19 (%59,40)	
Sigara Kullanımı			
Var	21 (%43,80)	14 (%43,80)	>0,999 ^b
Yok	27(%56,30)	18 (%56,30)	
RA Tanı Yılı			
<10 yıl	32 (%66,70)	13 (%40,60)	0,021^b
≥10 yıl	16 (%33,50)	19 (%59,40)	
Tanı dönemi rf			
Negatif	10 (%20,80)	8 (%25)	0,052 ^b
Düşük Pozitif	15 (%31,30)	17 (%53,10)	
Yüksek Pozitif	23 (%47,90)	7 (%21,90)	
Tanı dönemi Anti-CCP			
Negatif	12 (%25)	13 (%40,60)	0,293 ^b
Düşük Pozitif	14 (%29,20)	6 (%18,80)	
Yüksek Pozitif	22 (%45,80)	13 (%40,60)	
Tanı dönemi CRP			
Negatif	19(%3,60)	13(%40,60)	0,926 ^b
Pozitif	29(%60,40)	19(%59,40)	
Tanı dönemi Sedimantasyon	29(3:120) (35,65±28,28)	40.50(9:82) (40,84±18,10)	0,050^c
Tanı dönemi HES	9(2:23) (10,08±5,93)	8,50(0:20) (9,06±5,81)	0,454 ^c
Tanı dönemi ŞES	1(0:3) (0,88±0,84)	1(0:2) (0,97±0,69)	0,433 ^c
Tanı dönemi DAS28-ESR			
≥4,7	10 (%20,80)	7 (%21,90)	0,295 ^d
3,5-4,69	30 (%62,50)	24 (%75)	
2,8-3,49	7(%14,60)	1 (%3,10)	
≤2,79	1 (%2,10)	0	

E: Erkek, K: Kadın, BKI: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimantasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, RF: romatoid faktör.

Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

Tablo-10: Grup 2 ve 3 'ün klinik, laboratuvar, demografik ve ilaç verilerinin karşılaştırılması

	Grup2 (n=50)	Grup3 (n=32)	p-değeri
Yaş	61(32:75) 57,74±10,94	56(30:76) 53,09±12,95	0,097 ^c
Cinsiyet (E/K)	22/28	2/30	<0,001^b
BKİ			
Normal	14 (%28)	11 (%34,40)	
Fazla Kilolu	25 (%50)	12 (%37,50)	0,539 ^b
Obez	11 (%22)	9 (%28,10)	
Diyabetes Mellitus			
Var	12(%24)	13(%40,60)	
Yok	38(%76)	19(%59,40)	0,111 ^b
Sigara Kullanımı			
Var	22 (%44)	14 (%43,80)	
Yok	28 (%56)	18(%56,30)	0,982 ^b
Tanı Yılı			
<10 yıl	29 (%58)	13 (%40,60)	
≥10 yıl	21 (%42)	19 (%59,40)	0,125 ^b
Tanı Romatoid Faktör Değeri			
Negatif	5 (%10)	8 (%25)	
Düşük Pozitif	16 (%32)	17 (%53,10)	0,005^b
Yüksek Pozitif	29 (%58)	7 (%21,90)	
Tanı Anti-CCP Değeri			
Negatif	3 (%6)	13 (%40,60)	
Düşük Pozitif	16 (%32)	6 (%18,80)	0,001^b
Yüksek Pozitif	31 (%62)	13 (%40,60)	
Tanı CRP			
Negatif	18 (%36)	13 (%40,60)	
Pozitif	32 (%64)	19 (%59,40)	0,674 ^b
Tanı Sedimantasyon	29(3:120) (35,70±27,36)	40,50(9:82) (40,84±18,10)	0,069 ^c
Tanı HES	5(1:22) (6,86±5,89)	8,50(0:20) (9,06±5,81)	0,051 ^c
Tanı ŞES	1(0:2) (0,66±0,59)	1(0:2) (0,97±0,69)	0,045^c
Tanı DAS28-ESR			
≥4,7	4 (%8)	7 (%21,90)	
3,5-4,69	31 (%62)	24 (%75)	0,010^d
2,8-3,49	12 (%24)	1 (%3,10)	
≤2,79	3 (%6)	0	
Tanı VAS	62,50(10:85) (55,70±22,82)	31(3:85) (37±21,99)	0,001^c
Biyolojik DMARDs'a geçiş süresi (Yıl)	4(1:17) (5,04±4,46)	4(1:21) (6,47±5,68)	0,286 ^c
Konvansiyonel DMARDs modifikasyon sebebi			
Yanıtsızlık	20 (%40)	27 (%84,40)	
Diğer	30 (%60)	5 (%15,60)	<0,001^b

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimantasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, RF: romatoid faktör, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri. Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir. b:Pearson Ki-kare Testi, c:Mann Whitney U Testi, d:Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-11: Grup 1 ve 2' nin klinik, laboratuvar, demografik verilerinin karşılaştırılması

	Grup1 (n=48)	Grup2 (n=50)	p-değeri
Yaş	61(36:79) 61,50±10,47	61(32:75) 57,74±10,94	0,242 ^c
Cinsiyet (E/K)	22/26	22/28	0,855 ^b
BKI			
Normal	23 (%47,90)	14 (%28)	
Fazla Kilolu	22 (%45,80)	25 (%50)	0,032^b
Obez	3 (%6,30)	11 (%22)	
Diyabet			
Var	14 (%29,20)	12 (%24)	
Yok	34 (%70,80)	38 (%76)	0,563 ^b
Sigara Kullanımı			
Var	21 (%43,80)	22 (%44)	
Yok	27 (%56,30)	28 (%56)	0,980 ^b
Tanı Yılı			
<10 yıl	32 (%66,70)	29(%58)	
≥10 yıl	16(%33,50)	21(%42)	0,376 ^b
Tanı Romatoid Faktör Değeri			
Negatif	10(%20,80)	5(%10)	
Düşük Pozitif	15(%31,30)	16(%32)	0,309 ^b
Yüksek Pozitif	23(%47,90)	29(%58)	
Tanı Anti-CCP Değeri			
Negatif	12 (%25)	3 (%6)	
Düşük Pozitif	14 (%29,20)	16 (%32)	0,030^b
Yüksek Pozitif	22(%45,80)	31 (%62)	
Tanı CRP			
Negatif	19 (%39,60)	18 (%36)	
Pozitif	29 (%60,40)	32 (%64)	0,715 ^b
Tanı Sedimantasyon	29(3:120) (35,65±28,28)	29(3:120) (35,70±27,36)	0,859 ^c
Tanı HES	9(2:23) (10,08±5,93)	5(1:22) (6,86±5,89)	0,003^c
Tanı ŞES	1(0:3) (0,88±0,84)	1(0:2) (0,66±0,59)	0,282 ^c
Tanı DAS28			
≥4,7	10(%20,80)	4 (%8)	
3,5-4,69	30(%62,50)	31 (%62)	0,193 ^d
2,8-3,49	7(%14,60)	12 (%24)	
≤2,79	1(%2,10)	3 (%6)	

E: Erkek, K: Kadın, BKI: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimantasyon hızı, HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı.

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir. b:Pearson Ki-kare Testi, c:Mann Whitney U Testi, d:Fisher-Freeman-Halton Testi

VII. Grup 3'te Konvansiyonel DMARDs Kullanım Sürelerine Göre Karşılaştırma

Grup 3 içerisinde konvansiyonel DMARDs kullanımının literatürde bahsedilen bazı çalışmalardan yola çıkılarak ortalama değeri hesaplandı ve bu değerler ile yaş, BKI, diyabetes mellitus varlığı, tanı dönemi RF, Anti-CCP,

HES, ŞES, VAS ve DAS 28 parametreleri karşılaştırılarak konvansiyonel DMARDs kullanım süresini etkileyen parametrelerin araştırılması hedeflendi

Grup içerisinde ortalama konvansiyonel DMARDs kullanım süresi 6,5 yıl olarak hesaplandı. Hastalar tedaviyi 6,5 yıldan kısa ve uzun süredir alanlar olarak ayrıldı. Konvansiyonel DMARDs tedavisini 6,5 yıldan daha uzun süredir kullanan hastalar içerisinde yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek görülürken diğer parametreler arasında farklılık görülmedi (Tablo-12).

Tablo-12: Grup 3 'te konvansiyonel dmards süresine göre karşılaştırma

	Konvansiyonel DMARDs süresi		<i>p-değeri</i>
	<i>>6,5 yıl (n=11)</i>	<i>≤6,5 yıl (n=21)</i>	
Yaş	59,82±10,37 (37:76)	49,57±12,97 (30:70)	0,031 ^a
BKI			
Normal	2 (%18,20)	9 (%42,90)	0,073 ^d
Fazla Kilolu	3 (%27,30)	9 (%42,90)	
Obez	6 (%54,50)	3 (%14,30)	
Diyabetes Mellitus			
Var	9 (%28,12)	8 (%25)	0,310
Yok	6 (%18,75)	9 (%28,12)	
Tanı dönemi RF			
Düşük Pozitif	4 (%36,40)	13 (%61,90)	0,387 ^d
Yüksek Pozitif	3 (%27,30)	4 (%19)	
Tanı Anti-CCP Değeri			
Negatif	3 (%27,30)	10 (%47,60)	0,240 ^d
Düşük Pozitif	1 (%9,10)	5 (%23,80)	
Yüksek Pozitif	7 (%63,60)	6 (%28,60)	
Tanı HES	6 (3:20) (8,45±6,07)	10 (0:20) (9,38±5,80)	0,611 ^c
Tanı ŞES	1(0:2) (1±0,77)	1(0:2) (0,95±0,77)	0,876 ^c
Tanı VAS	41(3:85) (46,18±27,45)	30(10:70) (32,19±17,39)	0,155 ^c
Tanı DAS28-ESR			
≥4,7	2 (%18,20)	5 (%23,80)	>0,999 ^d
3,5-4,69	9 (%81,80)	15 (%71,40)	
2,8-3,49	0	1 (%4,80)	

BKI: Beden kitle indeksi RF: Romatoid faktör HES: hassas eklem sayısı ŞEŞ: şiş eklem sayısı, CRP: C-reaktif protein, DAS28-ESR: Disease activity score-eritrosit sedimentasyon hızı
Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.
a: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi, c:Mann Whitney U Testi, d:Fisher-Freeman-Halton Testi.

IX. Grup 1 ve Grup 3 içerisinde Seropozitif ve Orta/Yüksek Aktiviteli Hastaların Karşılaştırma Verileri

Grup 1 ve 3 içerisindeki RF veya anti-CCP değerinde düşük veya yüksek titrede pozitiflik olan tanı dönemindeki hastalık aktivitesi 3,5 ve üzerinde olan (orta ve yüksek dereceli hastalık aktivitesi) hastalar arasında

ilaç deneyimlerine etki edecek farklılıkların olup olmadığının araştırılmasına yönelik yapılan karşılaştırmada sadece grup 1' de ortalama yaş değeri grup 3' e göre daha yüksek bulundu. Diğer parametrelerde farklılık görülmedi (Tablo-13).

Tablo-13: Seropozitif, Orta/Yüksek Hastalık Aktiviteli Grup1 ve Grup 3 Hastalarının Karşılaştırılması

	Grup1 (n=36)	Grup3 (n=25)	p-değeri
Yaş	63,08±10,49 (36:79)	52,96±12,97 (30:76)	0,001 ^a
BKI			
Normal	17 (%47,20)	9 (%36)	0,228 ^b
Fazla Kilolu	16 (%44,40)	10 (%40)	
Obez	3 (%8,30)	6 (%24)	
Diyabetes Mellitus			
Var	12 (%33,30)	9 (%36)	0,829 ^b
Yok	24 (%66,70)	16 (%64)	
Sigara Kullanımı			
Var	13 (%36,10)	11 (%44)	0,535 ^b
Yok	23 (%63,90)	14 (%56)	
Tanı HES	9(2:23) (10,08±5,93)	8,50(0:20) (9,06±5,81)	0,454 ^c
Tanı ŞES	1(0:3) (0,88±0,84)	1(0:2) (0,97±0,69)	0,433 ^c
Tanı CRP			
Negatif	15 (%41,70)	7 (%28)	0,274 ^b
Pozitif	21 (%58,30)	18 (%72)	
Tanı Sedimantasyon	30(6:120) (37,94±28,01)	43(9:82) (42,96±19,80)	0,127 ^c

BKI: Beden kitle indeksi RF: Romatoid faktör HES: hassas eklem sayısı ŞEŞ: şiş eklem sayısı, CRP: C-reaktif protein

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

a:Bağımsız Çift Örneklem t-Testi, b:Pearson Ki-kare Testi, c:Mann Whitney U Testi

IX. Grup 2 ve Grup 3 İçerisinde Seropozitif ve Orta / Yüksek olan Hastaların Karşılaştırma Verileri

Karşılaştırmada gruplar arasında hiçbir parametrede anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-14).

Tablo-14: Seropozitif, Orta/Yüksek Hastalık Aktiviteli Grup2 ve Grup 3 Hastalarının Karşılaştırılması

	Grup 2 (n=34)	Grup 3 (n=25)	p-değeri
Yaş	61(32:75) 57,24±12,04	58(30:76) 52,96±12,97	0,147 ^c
BKI			
Normal	10 (%29,40)	9 (%36)	
Fazla Kilolu	17(%50)	10 (%40)	0,746 ^b
Obez	7 (%20,60)	6 (%24)	
Diyabetes Mellitus			
Var	11 (%32,40)	9 (%36)	
Yok	23 (%67,60)	16 (%64)	0,770 ^b
Sigara Kullanımı			
Var	15 (%44,10)	11 (%44)	
Yok	19 (%55,90)	14 (%56)	0,993 ^b
Tanı HES	5(1:22) (6,86±5,89)	8,50(0:20) (9,06±5,81)	0,051 ^c
Tanı ŞES	1(0:2) (0,66±0,59)	1(0:2) (0,97±0,69)	0,052 ^c
Tanı CRP			
Negatif	9 (%26,50)	7 (%28)	
Pozitif	25 (%73,50)	18 (%72)	0,896 ^b
Tanı Sedimantasyon	42 (8:120) (45,15±27,94)	43(9:82) (42,96±19,80)	0,818 ^c

BKI: Beden kitle indeksi RF: Romatoid faktör HES: hassas eklem sayısı ŞEŞ: şiş eklem sayısı, CRP: C-reaktif protein

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak verilmiştir.

b:Pearson Ki-kare Testi, c:Mann Whitney U Testi

TARTIŞMA

Romatoid artrit kronik, inflamatuvar, otoimmün, sistemik poliartiküler bir hastalıktır. Tüm dünyada görülme sıklığı yaklaşık %1'dir fakat bölgeye göre prevalansında farklılıklar göstermektedir (52). Kadınlar erkeklerden 3 kat daha fazla etkilenirler. Kadın erkek arasındaki bu farkın nedeni belli değildir ancak kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (53). Bunun yanı sıra romatoid artritin 35-44 yaş arası kadın erkek oranı 4'e 1 iken, 75-84 yaş arası grupta bu oranın eşitlendiği gözlenmektedir (54).

Romatoid artrit patolojisinde ana hedef sinoviyumdur. Hastalık sinovyal dokunun persistan inflamasyonu, kıkırdak ve kemik gibi eklem yapılarının hasarlanması ve ilerleyici deformasyon ile karakterizedir (55). Patogenezinde bu hasarı başlatan otoimmün mekanizmaların tetiklenmesinde, kronik inflamasyonun devamında ve eklem hasarının gelişiminde TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF'nin önemli rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (56). Tedavide ki birçok gelişmeye karşılık günümüzde hala kür elde edilebilir bir hastalık değildir (52). Son 15 yılda RA patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, biyolojik ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın tedavi ve remisyonun sağlanmasında önemli aşamalar kaydedilmiştir (57).

Bu çalışmaya romatoid artrit tanılı 130 hasta dahil edilmiş, hastalar aldıkları tedavilere göre 3 gruba ayrılmıştır. 1. gruba hastalığı süresince sadece konvansiyonel dmard tedavisi (metothreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidrosiklorokin) alan, 2. gruba konvansiyonel dmard aldıktan sonra tedaviye yanıtızsızlık ya da yan etkilerle kesilerek veya konvansiyonel dmard tedavisi ile kombine tekli biyolojik dmard veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisi alan, 3. gruba ise konvansiyonel DMARDs ve ilk biyolojik tedavi denemesinin ardından yanıtızsızlık ya da yan etkiler ile 3 ve daha fazla sayıda biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARDs tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bu 3 grubun yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, tanı yılları, tanı dönemi sedimantasyon, CRP, RF, anti-CCP

değerleri, hastalık aktivasyon skorlamaları (hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastalık global değerlendirme skoru, DAS28-ESR), ilaçların değişiklik gerekçeleri kendi aralarındaki anlamlı farklılıklar incelenerek tedavi süresince hastaların 3 farklı grup tedavi almasını etkileyen parametrelerin varlığının söz konusu olup olmayacağı araştırılmıştır.

Romatoid artrit tedavisinde sentetik ya da biyolojik DMARDs'ların çeşitli kombinasyonlarını kıyaslamış çalışmaları olup bu çalışmalar genelde tekli ya da kombinasyon tedavilerinin hastalık aktivasyon durumuna etkilerinin değerlendirilmesine yöneliktir. Literatüre bakıldığında çalışmamızdaki gibi tedavi çeşitliliklerine yol açan parametre incelemeleri çok nadirdir. Hastalık tedavi süresince de hastalık tedavi tipine yönelik prediktif parametrelerin bellirlenebilmesi erken agresif tedavi gereksinimini olan hastalarda tedaviyi kısa sürede ve uygun şekilde belirlemek ve basamak tedavilerinin getireceği yüksek maliyetten sakınmak açısından faydalı olacaktır (58).

Çalışmamızda İncelenen parametreler; yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, hastalık tanı yılı, tanı dönemindeki sedimantasyon, CRP, anti-CCP ,RF değerleri, tanı dönemi DAS28-ESR skoru, hassas, şiş eklem sayısı ve global hastalık değerlendirme (VAS) değeri, konvansiyonel DMARDs kesilme veya bu tedavi ile kombinasyon sebepleri, biyolojik veya hedefe yönelik DMARDs'lara geçişlerdeki değişim sebepleri, ilk biyolojik tedaviye geçiş yıllarını içermekte idi.

Çalışmamızda 3 grup kendi içlerinde incelenmiş ve birbirleri ile de kıyaslanmıştır.

Grupların öncelikle yaş verileri karşılaştırıldı. Grup 1 hasta grubu içinde 48 hasta içerisinde ortalama yaş $61,5 \pm 10,47$ olup 60 yaş üzerinde tanı alan 14 (%29,1) hasta mevcuttu. Grup 2 içindeki 50 kişilik hasta içinde medyan yaş $57,7 \pm 10,94$ olup 60 yaş ve üstünde tanı alan 10(%20) hasta mevcuttu. Grup 3 içerisinde ortalama yaş $53 \pm 12,9$ olup 60 yaş üstünde tanı alan 2 (%6,25) hasta mevcuttu. Grup 1'de grup 3'e göre yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Aynı şekilde grup 2'nin yaş ortalaması anlamlı olarak grup 3'e göre yüksekti. Fakat grup 1 ve 2 arasında yapılan karşılaştırmada yaş açısından farklılık görülmedi.

RA en sık 3-6 dekatlar arasında görülür. Hastaları %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Günümüzde hastalık görülme yaşındaki değişikliklere göre erken başlangıçlı (YORA) ve geç başlangıçlı (EORA) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Romatoid artrit tanısını 60 yaşından sonra alan hastalar için geç başlangıçlı romatoid artrit tanımı yapılabilmektedir (3). Son yapılan çalışmalarda da RA başlangıç yaşı 63,3'ten, 66,8'e kadar yükselmiş olduğu ve gene son yıllarda RA'nın ileri yaşın hastalığı haline geldiği düşünülmektedir. 60 yaş üstü RA prevalansı %2 olarak bildirilmektedir (54).

Tedavi sürecine bakıldığında çalışmamızda ilaç değişimlerinin daha az olduğu grup 1 ve 2'de yaş ortalamasının daha ileri olması ve 60 yaş üstünde tanı alan hastaların grup 3'e göre daha fazla olması geç yaşta tanı alan hastalarda tedavi yanıtının sık ilaç değişimlerine gerek kalmaksızın sağlanabileceğini düşündürülebilir. Fakat literatüre bakıldığında; Kavanaugh ve arkadaşlarının çalışmasında (59) RA tedavi cevabı ve hastalık prognozunun ileri yaşta farklı mı sorusunun netliğe kavuşmadığı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra Schaardenburg ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışma; geç başlangıçlı romatoid artrit hastalarının klinik akitivitesinin seropozitif hastalarda daha kötü seyrettiğini göstermiştir. Ek olarak aynı çalışmada ikinci basamak biyolojik tedavinin faydasının erken ve yaşlı tanı alan gruplarda farketmediği fakat ileri yaşta NSAİİ ve steroid tedavilerine daha sık ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda YORA'nın prognozunun EORA'ya göre daha iyi olduğu belirtilirken, son yıllarda 45-50 yaş arası genç hastalarda yapılan prospektif, karşılaştırmalı çalışmalarda YORA'nın prognozu daha kötü olduğunu bildirilmektedir. 222 hastanın takip edildiği prospektif çalışmada hastalık başlangıç yaşına göre hastalar 50 yaş altı, 50-69 yaş, 70 yaş ve üstü şeklinde karşılaştırılmış. EORA ve YORA'da eklem erozyonlarının eşit olduğu, EORA'daki hastaların remisyona daha kolay girdiği başlangıç tedavisine daha kolay yanıt alındığı ama romatoid faktörün pozitif olması halinde, bu durumun değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. Yaş tek başına tedavi planı ve hastalık prognozuna ilişkin tek başına belirleyici bir faktör olabileceği kesin olarak söylenemese bile ileri yaş hastalarda olası otoimmün süreçlerin daha iyi seyirli olabileceği ve bununda iyi bir prognostik değer olabileceği belirtilmiştir (61).

Obezite birçok komorbiditeye olumsuz etkisi gibi birçok eklem patolojilerinde de yaşam kalitesini azaltan ve hastalık sürecine kötü etki eden faktörlerden biridir. Obezite için en bilinen antropometrik ölçüm beden kitle indeksidir (BKI). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) güncel verilerine göre BKI 18,5 ve altındaki bireyler zayıf, BKI 18,5 ve 24,9 arası bireyler normal kilolu, BKI 25 ve 29,9 arası bireyler fazla kilolu 30 ve 49,9 arası bireyler obez, BKI 50 ve üzerinde olan bireyler süper obez olarak gruplandırılmaktadır.

Yağ dokusu bir enerji deposu olmasının yanı sıra önemli bir endokrin ve parakrin bezdir. Salgılanan önemli biyoaktif moleküllerden biri adipokindir. Adipokinler enerji depolama ve kullanımında rol alan moleküllerdir. Önemli bir özelliklerinden biri de proinflamatuvar mediyatörlerden biri olmalarıdır. Bilinen yaklaşık 50 çeşit adipokin mevcuttur. Bunlardan leptin, adiponektin ile ilgili çalışmalar sık olmakla beraber diğerleri için RA aktivitesindeki yerlerine yönelik çalışmalar henüz yeterli değildir. Adipokinler temel olarak proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α IL-1 IL-6 ve dolayısı ile CRP düzeylerini yükseltmektedir ki bu moleküller RA aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir (62).

Çalışmamızda beden kitle indeksi sınıflaması belirtilen WHO sınıflamasına göre yapılmıştır. Konvansiyonel DMARDs tedavisi alan grup 1 içerisinde hastaların %47,9'u normal kilolu %45,8'i fazla kilolu %6,3'i obez idi. Biyolojik DMARD tedavisi alan grup 2 içerisinde hastaların %28'i normal kilolu, %50'si fazla kilolu, %21'i obez idi. Grup 3 içerisinde hastaların %34'ü normal kilolu %37,5'i fazla kilolu %9'u obez idi. Grup 1 ve 3 arasında yapılan karşılaştırmada normal ve fazla kilolu hastalar arasında fark görülmez iken obez hastalar grup 3 içerisinde anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 2 ve 3 arasında BKI açısından fark olmamakla birlikte grup 1 ve 2 arasında yapılan karşılaştırmada da benzer şekilde bir biyolojik ajan ile tedavi edilmekte olan grupta obezite oranı grup 1'e göre daha yüksekti.

Obezite ve romatoid artrit ilişkine yönelik net veriler literatürde kısıtlı olmakla beraber yapılan bir çalışmada biyolojik tedavi almakta olan seropozitif yaşlı kadın hastalarda obezitenin RA aktivitesi açısından kötü prognostik olduğu düşünülmüştür (63). Bizim çalışmamızda tek başına konvansiyonel DMARDs tedavisine yeterli yanıt vermeyen grup 2 ve 3 hastalarda obezitenin daha

yüksek oranda görülmesi ve hastalık remsiyonu açısından biyolojik ajan eklenmesi gereği olması bahsedilen çalışma ile paralellik gösterebilir. Ek olarak bizim çalışmamızda grup 2 ve 3 arasında seropozitif hastalar arasında yapılan beden kitle indeksi karşılaştırmasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Biyolojik DMARDs'ların hali hazırda tedavi içinde olduğu gruplarda obezite oranının farklılık göstermeyip, konvansiyonel DMARD tedavisi alanlara göre farklılık görülmesi daha önce bahsettiğimiz cerhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (63) obezitenin tetiklediği proinflamatuvar sürecin biyolojik tedavi etki yollarına negatif etkisine bağlı olabileceği ve obezitenin ilk basamak tedavilere yanıtızsızlık sebebi olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ise tedavi tipinden bağımsız olarak seropozitif romatoid artrit hastalığı insidansı ile genel obezite sıklığı arasında ilişki görülmemiştir. Gene aynı çalışmada metabolik sendrom ve RA aktivitesi üzerine etkisi incelenmiş abdominal obezite ile RA insidansı ve klinik seyri üzerine bir ilişki kurulamamıştır (58,60). Genel olarak tedavi sürecine ve tedavi seçimine beden kitle indeksinin etkisi üzerine net veriler sınırlıdır. Çalışmalar genellikle obezitenin RA insidansı prognozu ve RA seyrinde görülen kardiyovasküler hastalık seyrine etkisi üzerinedir (64). Çalışmalarda obezite genellikle dermografik bir veri olarak verilmekte hastalığın etiyolojisi ya da sonucu olduğunda dair ilişkilendirmeler az sayıda bulunmaktadır. Obezitenin hastalık süreci tedavi seçimi ve klinik seyrine yönelik detaylı araştırmaların yapılabilmesi için RA için spesifitesi olan beden yağ doku ölçümleri ve parametreleri gerekmektedir. Çünkü beden kitle indeksi ölçümleri genel ölçümler olup yağlanma bölgesine göre inflamatuvar adipokin oranları çeşitleri ve haliyle inflamasyon süreci ve hastalık aktivitesine etkileri değişkenlik gösterecektir (65).

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerden bir diğer ise diyabetes mellitus idi. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki RA artmış tip1 ve tip2 dm insidansı ile ilişkilidir (66). Çalışmamızda hasta grupları kendi içinde değerlendirilmiş, sağlıklı kontrol grupları ile değerlendirime yapılmadığından normal populasyona göre diyabet sıklığı oranları hakkında yorum yapılamamıştır. Çalışma içerisinde hastalarda DM görülme sıklığı grup 1

içerisinde %29,2, grup 2 içerisinde %24, grup 3 içerisinde %40,6 görülmüştür. Gruplar kendi aralarında diyabet görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar görülmemiştir. RA seyrinde görülen diyabetin artmış insülin rezistansı ve buna sebep olan proinflatuar sitokinlerden TNF- α ve IL-6 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hidrosiklorokin, metotreksat gibi konvansiyonel sentetik DMARDs'ların Anti-TNF ajanların ve IL-6 inhibitörleri gibi biyolojik DMARDs'ların glukoz metabolizmasını düzenleyici etkilerinin buna bağlı olduğu düşünülmektedir (67). Yeni tanı almış RA tanılı hastalarda diyabet prevalansı ve tedavi yanıtının değerlendirildiği 439 hastanın incelendiği kohort bir çalışmada hastaların diyabet prevalansı, tanı dönemi RF, anti-CCP, DAS28-CRP skoru ve tedavi sonrası 4.haftadaki DAS28-CRP verileri değerlendirilmiş. Kontrol grubuna göre 4 seneden kısa süredir RA tanısı olan tüm yaş grubu diyabet prevalansının arttığı görülmüş ve RA tanı yılının tedavi sonrası DAS28-CRP skoru ile ilişkisi görülmemiş. Yine aynı çalışmada konvansiyonel DMARDs kullanım süreleri ve diyabet prevalansları kıyaslanmış. İlaç kullanım süresi 3 seneden kısa olanlarda diyabet prevalansı daha yüksek görülmüş (68). Bizim çalışmamızda grup 3 hasta grubunun ortalama konvansiyonel DMARDs kullanım süresi 6,5 yıl hesaplandı. 6,5 yıldan kısa süredir RA tanısı olan hastalarda 6,5 yıldan uzun süredir tanı almış hastalara göre diyabet prevalansında anlamlı farklılık görülmedi. Aynı şekilde tedavi öncesi DAS28-ESR, anti-CCP, RF, HES, ŞES, VAS, BKI, hastalık tanı yılı ile de arasında ilişki görülmemiştir. Beklendiği şekilde konvansiyonel DMARDs kullanım süresi 6.5 yılın üzerinde olanlarda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalardan grup 1'de sigara içenlerin oranı %43,8, grup 2' de %44 grup ise %43,8 idi. Çalışmamızla benzer şekilde Naranjo ve arkadaşlarının çalışmasında (69) %41, Papadopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında (56) %48, Söderlin ve arkadaşlarının (43) çalışmasında %43 idi.

Çalışmamızda sigara oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Sigara ve seropozitifliğin kötü prognoz ile ilişkisi göz önüne alınarak Grup 2 ve 3 arasında klinik aktivitesi orta ve yüksek, seropozitif ve negatif hasta grupları sigara kullanım açısından

değerlendirildi fakat farklılık görülmedi. Benzer şekilde düzenlenen anti-CCP pozitifliği ile sigara ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, anti CCP pozitifliği ve sigara kullanımı olan RA tanılı hastalarda romatoid artrit tedavisinde remisyon süresinin uzadığı gösterilmiştir (70). Szekanecks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (71) sigaranın romatoid artrit üzerine kötü prognostik etkisi ve anti-TNF tedavi yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Bahsedilen çalışmada 280 RA tanılı hasta değerlendirilmiş. Sigara kullanımının 12 haftalık certolizumab tedavi yanıtına etkisi değerlendirilmiş. Uzun süreli sigara kullanan ve kullanmaya devam eden hastalarda 12 haftalık certolizumab tedavisinin klinik etkinliğinin daha az olduğu anlamlı görülmüştür.

Romatoid artrit inflamasyona sekonder destrüksiyon ve sekeller ile giden bir hastalıktır. Bu destrüksiyonun sonucunda oluşan hasar derecesi ve hastalık etkilerine uzun süreli maruziyet RA tanı süresi ilişkilidir. RA tanısı uzun olan hastalarda bazı klinik gözlemlerde eklem deformitelerinin daha yerleşik olduğu görülebilir. Elbette bunun tanı konmasındaki zorluklar ve tedavi modalitelerinin son 20 yıl içindeki değişimi ile ilişkili olduğuda düşünülmelidir (72). Yapılan bir çalışmada hareket ömrünün 10 yıldan uzun süreli romatoid artrit tanısı ile takipli olan ve uygun şekilde tedavi edilmekte olan hastalarda 10 yıldan kısa süredir RA tanılı hastalara göre daha fazla olduğu belirtilmiş ve tanı yılına göre yapılan karşılaştırmada tedavi tipi ve süresi ile anlamlılık görülmediği belirtilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da RA tanı yılı verileri tüm RA tanı yılı ortalamaları hesaplanarak 10 yıl altı ve üstü olarak taranmıştır. Sırasıyla 10 yıldan kısa ve uzun süreli tanı yılı oranları grup 1 de; %66,7'ya %33, grup 2 de %58'e %42, grup 3 de %40,6'ya %59,4 idi. Grup 1 ve 2 de 10 yıldan kısa süredir RA tanılı hastalar ağırlıkta iken, grup 3'te 10 yıldan uzun süredir tanılı hastalar daha fazla idi. Grup içi karşılaştırmalarında da grup 3 'te tanı yılı 10 yılın üzerinde olanlar grup1'e göre daha yüksekti. Romatoid artrit bahsedilen destrüktif sonuçlarının azaltılabilmesi hastalığın erken dönemde tanınması ve erken dönemde uygun tedavi başlanması ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

DMARDs'ların erken dönemde oluşan eklem lezyonlarını azalttığı hatta önlediğinin gösterilmesiyle erken tanının önemi iyice artmıştır. 1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterleri 2010 yılında erken RA tanısı

koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA'da çok fazla yararlı olmamasıdır. RA vakalarında primer hedef, yüksek kronisite ve eklem hasarı riski olan, DMARD ile erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef grubu bu hastalardır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir (74). Tanı kriterlerinde yer alan Romatoid faktör (RF), IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur. Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Siklik sitrulin peptide karşı oluşmuş antikorlar (anti-CCP) sağlıklı immütede görülmezken RA tanısı için oldukça spesifiktir. Anti-CCP antikorları çoğunlukla hastalık belirtilerinin başladığı ilk yıl içinde çoğunlukla da hastalığa ait semptomlar başlamadan önce kanda ölçülebilir değerlerdedir. Anti-CCP için sensitivite %67,5 ve spesifitesini %99,3. RF için sensitivite %66,3, spesifite %82,1 dir. Özellikle RF negatif olgularda anti-CCP pozitifliği hastalık erken tanısı koymada ve ayırıcı tanıda anlamlıdır (75). Eyer ve arkadaşları (76), erken RA tanılı 191 hastayı ortalama 5 yıl ileriye dönük izlemişlerdir. Bu hastaların serum örnekleri RF, anti-CCP açısından incelenmiş; radyolojik erozyonlar 5 yıl sonrası ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Erozyonların anti-CCP pozitif olanlarda RF pozitiflere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüş. Bu ve benzer çalışmalardan da yola çıkarak özellikle anti-CCP'nin hastalık şiddetinin prediktif değerlerinden biri olduğunu düşünerek çalışmamızda tedavi tipine göre hasta gruplarında tanı dönemi RF veya anti-CCP değerlerinde gruplar arasında farklılık olup olmadığını da araştırdık. Böylelikle anti-CCP yüksek titresinin biyolojik veya yönelik tedavilere geçiş açısından prediktif olup olmadığını öğrenmeyi amaçladık. Grup 1 hasta grubunda RF negatif hastalar grubun %20,8'ini, düşük pozitifler %31,3'ünü, yüksek pozitifler %47,9'unu oluşturmakta iken anti-CCP negatif hastalar grubun %25'ini, düşük pozitifler %29,2'sini yüksek pozitifler %45,8'ini oluşturmakta ve grup 1 içinde yüksek titrede pozitiflik oransal olarak daha yüksek görülmekte idi. Grup 2 hasta grubunda RF negatif

hastalar grubun %10'unu, düşük pozitifler %32'sini, yüksek pozitifler %58'ini oluşturmakta iken anti-CCP negatif hastalar grubun %6'sını, düşük pozitifler %32'sini, yüksek pozitifler %62 'sini oluşturmakta ve grup 2 için de yüksek titrede RF veya anti-CCP pozitifliği daha fazla grülmekte idi. Grup 3 hasta grubunda RF negatif hastalar grubun %8'ini, düşük pozitifler %17 'sini yüksek pozitifler %7'sini oluşturmakta iken anti-CCP negatif hastalar grubun %13'ünü, düşük pozitifler %3'ünü, yüksek pozitifler %13'ünü oluşturmakta idi. Grup 3'e uyan hasta popülasyonumuz kısıtlı olmakla birlikte bu grupta seropozitiflik oranının seronegatifliklere oranının homojen olduğu görüldü. Diğer gruplara göre grup 3 içerisinde seronegatifliğin daha fazla görülmesi çoklu tedavi gerektirecek hastaların tanı süreçlerinin uzun olması ve buna bağlı destrüksiyonların sebebi ile hastalık remisyonunun sağlanmasındaki zorluklara sebep olması olduğu önesürülebilir fakat bu durum ileri araştırmaları gerektirir. Gruplar kendi içerisinde kıyaslandığında ise grup 2 ve 3 arasında bakıldığında RF için yüksek pozitiflik oranı grup 2 de daha fazla ve bunu destekleyici şekilde anti-CCP negatifliği grup 3 de daha fazla görüldü. Bu durumun önesürdüğümüz hipotezi desteklemektedir. Grup 1 ve 3 içerisindeki RF veya anti-CCP değerinde düşük veya yüksek titrede pozitiflik olan tanı dönemindeki hastalık aktivitesi 3,5 ve üzerinde olan hastalar arasında ilaç deneyimlerine etki edecek farklılıkların olup olmadığının araştırılmasına yönelik yapılan karşılaştırmada sadece grup 1 de ortalama yaş değeri grup 3'e göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde Porto ve arkadaşlarının (77) yaptığı bir çalışmada hastalık süresince çeşitli konvansiyonel ve biyolojik DMARDs tedavi öyküsü olan hastalarda iki tedavi grubu arasında anti-CCP ve RF ile ilişki görülmemiştir. Benzer şekilde Güler ve arkadaşlarının çalışmasında (78) biyolojik tedavi almakta olan (adalimumab ve inliximab tedavileri) Seropozitif ve negatif RA tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece infliksimab tedavisi alan ve infliksimab sonrası adalimumaba ilaç değişikliği yapılmış seronegatif ve pozitif hastalar incelenmiş her üç grupta da geçiş için anlamlı farklılık oluşturacak RF ve anti-CCP değeri görülmemiştir.

Sedimanstasyon ve CRP romatoid artrit tanı ve tedavi takibinde sık kullandığımız hastalık aktivitesini yansıtan önemli parametrelerdir. Bu anlamda geleneksel tedavi olmaksızın biyolojik ajanlara geçebilmeyi ya da kısa süreli kovansiyonel tedavi ardından biyolojik ajanlara geçişin yararının prediktivitesini belirlemesi hem hastalardaki hasar süresini azaltacak hemde maliyete katkısı olacaktır (79). Çalışmamızda tüm grupların sedimantasyon ve CRP değerleri karşılaştırmalı ve oransal olarak incelendi. Kovansiyonel tedavi ve tekli biyolojik ajan veya hedefe yönelik tedavi alan grupta sedimantasyon ve CRP değerlerinde farklılık görülmedi. Literatüre bakıldığında farklı sayıda biyolojik ajan kullanımı ve tanı dönemi akut faz reaktanlarının karşılaştırıldığı bir çalışma görülemedi. Bu sonuçtan yola çıkarak tanı dönemi akut faz reaktanlarının değerlendirilmesinin ve tanı dönemindeki aşikar sebat eden yüksekliklerin tedaviye biyolojik veya hedefe yönelik ajanla başlanmasının gerekliliği konusunda ileri araştırma yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ek olarak kovansiyonel tedavi alan hastaların sedimantasyon değeri 35,65+28,28 iken grup 2'de 35,7+27,36 grup 3'te ise 40,8+18,10 görüldü. Üç grup içerisinde sedimantasyon değeri ortalaması en yüksek olan grup 3 idi. Kovansiyonel dmard alan grup ile çoklu tedavi alan grup 3 karşılaştırıldığında sedimantasyon değeri grup 3 de anlamlı olarak yüksek görüldü. CRP de sedimantasyon gibi uzun yıllardır hastalık aktivitesi ve şiddetine paralel gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (80). Çalışmamızda CRP değerine göre gruplar arasında crp açısından anlamlı farklılık görülmedi. Bunun hasta verileri taranırken CRP'nin değer olarak değil laboratuvar referans aralığının herhangi bir üstünde değere pozitiflik denmesi ile ilişkili yanıtıcı olabileceğini düşündük. ACR ve EULAR kılavuzları RA tedavisinin erken ve geç RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesine ve şiddetine göre yapılmasını önermektedir. Bu anlamda hastalığın şiddetini belirlemek önem taşımaktadır.

Romatoid artrit hastalık klinik aktivitesi tek bir parametre ile ölçülmesi mümkün değildir. Bu açıdan bireyselleştirilebilen parametrelerin bir arada olabileceği DAS28-ESR ve DAS28-CRP kullanılabilir (81). Çalışmamızda DAS28-ESR'yi kullandık. DAS 28 takibi klinik pratiklerde

hastalık aktivasyon değerlendirilmesi açısından kullanışlı olsa da Sewerin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (82) DAS28'in klinik remisyona sağlanamamış hastalarda manyetik rezonans görüntüleme düzelme olmasa bile hastalığı iyileşme varmış gibi gösterebildiği bu açıdan MRG ile desteklenmesi ya da geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır.

Matsuno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (83) üçlü konvansiyonel tedavi alan bir grup hasta ile anti-TNF tedavisi alan bir hasta grubu 1 yıllık tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş tedavi öncesi ve sonrası ölçülen DAS28 skorlamasında tedavi grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiş. Biyolojik tedavi verilmesinin zor veya riskli olduğu hastalarda üçlü konvansiyonel tedavinin de seçenek olabileceği ve bu seçim için tedavi öncesi DAS28 değerlendirmesinin gruplar arasında fark yaratmadığı görülmüş. Bizim çalışmamızda her 3 grup içinde tedavi öncesi DAS28 skorlaması değerlendirildi. Konvansiyonel tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi DAS28 parametresinde anlamlı farklılık görülmedi fakat grup 2 ve 3 arasında farklılık görüldü. Düşük aktiviteli DAS28 skoru grup 2'de grup 3'e göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. Das 28 grup 1 hastalarda ağırlıklı olarak %30 orta aktiviteli grup 2 de %62 orta aktiviteli grup 3 de ise %75 orta aktiviteli idi. das 28 değeri 2.7'nin altında olan hasta grup 3 'te hiç yokken grup 1 de %24 grup 1 de %2,1 idi. Hastaların tümü mevcut tedavileri ile remisyonda olan hastalar oldukları için tedavi sonrası das 28 değerleri çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda hastaların HES ŞES ve VAS değerleri ayrı ayrı incelendi. Skorlamalar HES ve ŞES değerlerini içerse de literatür incelendiğinde her zaman bu parametrelerin skorlamaları ile paralellik göstermediği ve bu parametreler için belli değer aralıkları verilmediği görüldü. Bu sebeple çalışmamızda DAS28'e ek olarak bu verilerde ayrı ayrı değerlendirildi. Hammer ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada (84) konvansiyonel tedavisi alan 209 hasta tedavilerinin 0-1-2-3-6-12. aylarında izlenmiş hassas eklem sayısı ve DAS28 ölçümleri incelenmiş. Hastalar hassas eklem sayısı sıfır ve üstünde olanlar olmak üzere ikiye ayrılarak incelenmiş. Hassas eklem sayısı sıfır olanların inflamatuvar belirteçler ve DAS28 skoru anlamlı olarak yüksek görülmüş. Yoshii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (85) VAS

değerinin DAS28'e paralel olarak klinik aktiviteyi gösterebileceği belirtilmiş. Başka bir çalışmada ise Anti-TNF tedavisi öncesi hassas ve şiş eklem sayısı oranına bakılması gerektiği eğer ağrı inflamasyondan ziyade ön planda ise hastaların immunsupresif tedaviden fayda göremeyebileceği gösterilmiştir (86).

Bizim çalışmamızda HES'in ortalama değeri ve tanı ŞES değeri grup 3 de daha fazla idi. Seropozitif, tanı dönemi klinik aktivitesi orta ve yüksek olan hastalar gruplar içerisinde seçilerek kendi aralarında kıyaslandı literatürdeki birkaç çalışmaya benzer şekilde paralellik olmadığı görüldü. VAS değerleri incelendiğinde ise grup 2'de ki VAS ortalaması 62,5, grup 3'te ise 32 görüldü. Grup 2 ve 3 ün karşılaştırılmasında VAS medyan değeri grup 2'de grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 3'e göre düşük aktivite skorunun olduğu grup 2'de VAS ortalama değeri DAS28 ile paralellik göstermeyerek daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda tekli biyolojik tedavi alan grup 2 hastalarda ve çoklu biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARDskullanan hastalarda konvansiyonel tedavinin kesilme veya değiştirilme sebepleri araştırıldı. Hasta popülasyonundaki oranlar göz önüne alınarak konvansiyonel tedavi modifikasyon sebepleri tedaviye yanıtızsızlık, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği, gastrointestinal sistem intoleransı ve alerjik reaksiyonlar olarak gruplandırıldı. Grup 2 içerisinde konvansiyonel tedavi %40, grup 3 içerisinde ise %28 oranında tedaviye yanıtızsızlık sebebi ile kesilmişti. Yanıtızsızlık sebebi ile ilaç modifikasyon oranı beklediği üzere anlamlı şekilde grup 3'te daha yüksek bulundu.

Konvansiyonel tedavinin temeli olan metotreksatta en sık mukozit yan etkisi görülürken gastrointestinal sistem intoleransı, enzimlerde ve böbrek fonksiyon testlerinde yükselme diğer sık görülen yan etkilerdir, leflunomid de ishal, hipertansiyon cilt döküntüsü, sülfalazinde cilt lezyonları, enzim yüksekliği, ishal ve sitopeni, hidroksiklorokin de ise retinopati sık görülen yan etkilerdir (87). Çalışmamızda bu yan etkilerin tümü gözlenmese de tedavinin sık görülen yan etkileri bahsettiğimiz yan etki sıklıklarına benzerdi.

Çalışmamızda ayrıca grup 2 ve grup 3 hastaların tedavilerine ilk biyolojik veya hedefe yönelik sentetik ajan eklenme zamanlarının konvansiyonel tedavi

alma süreleri ile ilişkilerinin olup olmadığı araştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Grup 2'nin konvansiyonel dışı tedaviye geçiş yılı maximum 17, minimum 4 olup ortalama değeri 4 yıl idi. Grup 3'te ise geçiş yılı maksimum 20, minimum 1 olup ortalaması benzer şekilde 4 idi. Bu şekli ile iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Yapılan bir çalışmada metotreksat ve infliximab kombinasyon tedavisi ve metotreksat ve tofacitinib kombinasyonu almakta olan hasta grupları karşılaştırılmış metotreksata konvansiyonel dışı tedavi yılları arasında anlamlı farklılığın çalışmamızla benzer şekilde olmadığı görülmüş (88).

Biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler RA tedavisinde özellikle ciddi RA vakalarında belirgin bir ilerleme sağlamıştır. Anti-TNF tedavilerinin yetersiz kaldığı veya yan etki sebebi ile kesildiği durumlarda tedavi seçenekleri klinisyen için zorlayıcı olmaktadır. Bu durumlarda yeni bir anti-TNF ile değişiminin faydasının yüzde yüz olacağı kesin olmamakla beraber eklenecek başka bir tedavi rejiminde faydası tartışmalıdır. İlk başlanan anti-TNF'ye yanıtızsızlık oranı günümüzde girerek artmaktadır. Günümüzde biyolojik tedavilerin primer ve sekonder yanıtızsızlık çalışmalarında genellikle klinik yanıtızsızlık ve yan etki ayrımları net yapılmamıştır (89).

Çalışmamızda grup 3 hastalarda 1. biyolojikten veya hedefe yönelik tedaviden 2. ye ve 2. den 3. ye geçiş sebep oranları hesaplandı. Grup 3 içerisinde 1.biyolojik ajandan 2. ye geçiş sebepleri %37,5 tedaviye yanıtızsızlık iken %28,5 cilt reaksiyonu, %28,1 sitopeni, %6,3 gebelik idi. İkinciden üçüncüye geçiş oranlarında ise yanıtızsızlık farkı daha yüksek görüldü. Başka bir tedaviye %84,4 yanıtızsızlık sebebi ile geçilirken, %6,3 cilt reaksiyonu, %3,1 sitopeni %3,1 gebelik ile geçilmişti. Bansback ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (90) 12 hafta metotreksat tedavisi sonrası klinik yanıt alınamamış hastalar 2 gruba ayrılarak bir gruba metotreksat ve etanercept diğer gruba ise, üçlü konvansiyonel tedavi verilmiş. Klinik düzelme ve maliyet etkinlik açısından 1 yıllık izlemde iki tedavi kombinasyonunun birbirine üstünlüğü görülmemiş. 1 yıllık izlem sonrası MTX+adalimumab tedavisine ardından MTX+ infliximab tedavisine geçiş sürecindeki yaş, cinsiyet, seyirdeki hastalık aktivite skorları, sedimantasyon, CRP ve biyolojik yan etkileri izlenmiş. Biyolojik tedavilerin

değiştirilme sebeplerindeki oranlar çalışmamızla benzer şekilde değişim ilerledikçe yanıt sızlığın yan etkiden daha yüksek oranda bir ilaç değışiklik sebebi olduğu görölmüş (90).

Takip süresinceki anti-TNF çeşitliliklerinin artması klinisyene hastalık süresince yan etkiden çok biyolojik yanıt sızlığın daha sık görüleceği ve bu anlamda biyolojik ajan veya hedefe yönelik sentetik biyolojik ilaçların etkinlik ve kombinasyon çalışmalarının daha sık yapılması gerektiğini düşündürmektedir (91)



SONUÇ

Konvansiyonel tedavi almakta olan grupta çoklu biyolojik tedavi alan gruba göre yaş ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tekli biyolojik ile tedavi edilen grubun ise grup 3'e göre medyan yaş değeri daha yüksek bulundu. İleri yaş prevalansı artmakta olan romatoid artritte geç başlangıcın hastalık seyri ve tedavi sürecine katkısı hala net değildir. Çalışmamızda sık ilaç değişimine gerek duyulmayan yeterli sonuç elde edilebilen konvansiyonel ve tekli biyolojik DMARDs gruplarında 60 yaş üstü hasta oranının daha fazla olması ve bu grupların yaş ortalaması ve medyan yaş değerlerinin grup 3'ten daha ileri olması yaşın tedavi süreci açısından negatif bir özellik olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte diğer gruplara göre çoklu biyolojik tedavi alan grupta tanı yılı 10 yılın üzerinde olanların anlamlı şekilde daha yüksek olması, 60 yaş altında tanı alma oranının daha yüksek olması ve grup yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olması genç hasta grubunda (60 yaşından önce tanı alan) tedavi sürecinin daha zor gidebileceği sinyali verebilir

Çalışmamıza çoklu biyolojik tedavi alan hasta grubunun içerisinde kadın oranı diğer gruplara göre belirgin baskınlık göstermekte idi. Bu durum hasta seçimi ile ilgili değil, polikliniğimizde takip edilen ve kriterleri sağlayan hastaların mevcut demografik özelliğinden kaynaklanmakta idi. Bu heterojenitenin 3 grubun cinsiyet açısından karşılaştırılmasına yönelik istatistik süreci anlamsızlaştıracağından ile cinsiyet karşılaştırması yapılmamıştır. Fakat grup 3'ü oluşturan sınırlı hasta popülasyonunun kadın ağırlıklı olması RA sıklığının kadınlarda yüksek olması ile ilişkilendirilse de tedavi süresince kadın cinsiyetin negatif bir durum olabileceğine ilişkin soru işareti yaratan bir durumdur.

Çalışmamızda tek başına konvansiyonel DMARD tedavisine yeterli yanıt vermeyen grup 2 ve 3 hastalarda obezitenin daha yüksek oranda görülmesi ve hastalık remisyonu açısından biyolojik ajan eklenmesi gereği olması literatürdeki diğer çalışmaları da rehber alarak obezitenin ilk basamak tedavi yanıtını negatif etkileyen bir parametre olduğunu düşündürebilir. Biyolojik

tedavi alan gruplarda ise obezite açısından farklılık olmaması ilaç etken maddeler üzerinden araştırılma yapılması gerektiği veya vücut bölgesine göre spesifitesi olan yağ doku ölçümleri ile çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Tedavi biçimine göre diyabet sıklığında gruplar arasında değişiklik görülmedi. Diyabet oranları tedavi alan grupların kendi içerisinde olup sağlıklı kontrol grupları ile değerlendirme yapılmadığından her tedavi grubu için diyabet prevalansına ilişkin yorum yapılamadı

Sigaranın hastalık süresinde kötü prognostik faktör olduğu bilinmesine karşılık çalışmamızda çoklu tedavi alan ve remisyonu çoklu ilaç ile sağlanabilen hastalarda sigaranın negatif bir belirteç olduğu görülmemiştir.

Tekli biyolojik tedavi alan grupta çoklu tedavi alan gruba göre seropozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna paralel şekilde anti-CCP negatifliği çoklu tedavi alan grupta anlamlı olarak daha fazladır. Hastalık için spesifitesi yüksek olan anti-CCP'nin negatifliğinin tanı koymada gecikmelere yol açabileceğinden yola çıkarak bu hasta grubunda ciddi inflamatuvar hasarlar oluştuktan sonra tedavi başlanmış olması şüphesi sık ilaç değişimi ve yanıtızlığını etkilemiş olabilir düşüncesindeyiz. Ek olarak seropozitifliğin uygun klinik ile erken tanıyı kolaylaştırıcı olması uygun zamanda tekli biyolojik ajan tedavisini yeterli kılmış olabilir.

Konvansiyonel tedavi alan gruba göre çoklu tedavi alan grupta ortalama sedimantasyon değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. CRP'de böyle bir fark gözlenmedi.

Konvansiyonel tedavi alan grup ile karşılaştırmada anlamlı farklılıklar görülmez iken biyolojik tedavi alan grupların karşılaştırılmasında tek biyolojik ajan alan grubun tanı dönemi DAS 28-ESR aktivite skoru düşük düzeyde olanların oranı çoklu tedavi alan gruba göre daha yüksek bulundu. Hastalık aktivitesinin tanı döneminde düşük olması biyolojik tedaviye kolay yanıt alınacağıının göstergesi olabilir. Bununla ilgili destekleyici çalışmalar gerekmektedir.

Çoklu tedavi alan grupta hassas eklem sayısı tekli biyolojik ajan alan gruba karşılaştırıldığında farklılık görülmez iken şiş eklem sayısı

ortalamasının daha fazla olması ve bu grupta başlagıç sedimantasyon değeri ortalamasının tüm gruplara göre daha yüksek olması hastalığın tanı dönemi inflamatuvar sürecinin diğer iki gruba göre daha yüksek seyrettiğinin göstergesi olabilir.

DMARDs tedavisi ile diğer sebeplere kıyas ile (yan etkiler) tedaviye yanıtızlık oranı beklendiğı şekilde çoklu tedavi gereken grupta daha yüksek görüldü. Çoklu tedavi alanlarda DMARDs tedavi değışimi ya da kesilmesi yan etkilerden ziyade tedaviye yanıtızlık sebebi ile idi.

Çoklu ajan ile tedavi edilen hastaların ilerleyen dönemlerdeki biyolojik değışimlerinin yan etkiden ziyade klinik yanıtızlık sebebi ile olduğı görüldü. Grup 3 içerisinde biyolojik değışimlerinin sebebi yanıtızlık iken 2.sırada cilt reaksiyonları gelmekte idi.

Çalışmamızda ilaçlar ana başlıkları ile gruplandırılmış olup ilaç etken maddelerinin hasta dağılımındaki heterojenitesi sebebi ile etken madde bazında kıyaslamalar yapılmamıştır.

Sonuç olarak romatoid artrit tedavisine yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde; genellikle tedavi kombinasyonlarının karşılaştırıldığını görmekteyiz. Bunlar genellikle tedavi etkinliklerine yönelik olup bu tedavi yanıtlarına ilişkin parametrelerin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Hastalık tedavi süresince de hastalık tedavi tipine yönelik prediktif parametrelerin belirlenebilmesi tedaviyi kısa sürede ve uygun şekilde belirlemek açısından ve basamak tedavilerinin getireceğı yüksek maliyetten sakınmak açısından faydalı olacaktır. Aynı zamanda sık ilaç değışiminin hastalar üzerindeki kötü etkisine de azaltacak hasta uyumunu artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 1:18-24.
2. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):707-22.
3. Vogt T. Rheumatoid arthritis: Clinical picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62(5):265-86.
4. Derk CT. Rheumatoid arthritis: An update. *Del Med J* 2005;77(2):59-63.
5. Tuncer T, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2017 33(2):128-36.
6. Deane KD, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18.
7. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9):1094-108.
8. Alp zar-Rodríguez D, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1254-63.
9. Hazes JM, Van Zeben D. Oral contraception and its possible protection against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50(2):72-4.
10. Amini L, Kalhor M, Haghghi A, Seyedfatemi N, Hosseini F. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32(2):61-8.
11. McInnes IB, Schett G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *2011 N Engl J Med*. 2011;365(8):2205-19.
12. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1781-90.
13. Bresnahan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol*. 1999;26(3):717-9.
14. Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kine RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*. 1997; 40:5-18.
15. Gadeholt O. Rheumatoid arthritis is not a single disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;104(2): 20-1.
16. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(3):114-7.
17. Hoxha M. A systematic review on the role of eicosanoid pathways in rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1):22-9.
18. Challal S, Minichiello E, Boissier MC, Semerano L. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. *Joint Bone Spine*. 2016; 83(2):127-33.
19. Savtekin G, Sehirli AO. Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review. *Niger J Clin Pract*. 2018; 21(10):1243-6.

20. Imagama T, Tokushige A, Seki K, Taguchi T. Weight Bearing Joints Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2017; 13(1):37-42.
21. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin.* 2017;75(2):83-4.
22. Sahin A, Yetişgin A, Sahin M. Rheumatoid Arthritis and Familial Mediterranean Fever or Sacroiliitis Accompanied by FMF. *Case Rep Rheumatol.* 2013; 63(1):67-9.
23. Elalouf O, Elkayam O. Preclinical rheumatoid arthritis. 2017; 156(7):451-4.
24. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin.* 2015; 33(3):361-71.
25. Munns JJ, Ruff ME. Rheumatoid nodules. *J Hand Surg Am.* 2014; 39(4):765-7.
26. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(1):63-70.
27. Paulin F, et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms. *Rev Invest Clin.* 2015; 67(5):280-6.
28. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(12):79-90.
29. Gawrysiak W, Skrypnik K, Suliburska J, Skrypnik D, Bogdański P. Cardiac complications in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Przegl Lek.* 2017; 74(4):179-82.
30. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5):2031-8.
31. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10(2):108-16.
32. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43(4):561-71.
33. Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(1):89-111.
34. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(4):571-84.
35. Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. A study on association between common hematological parameters and disease activity in rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(1):EC01-EC04.
36. Gazitt T, Loughran TP Jr. Chronic neutropenia in LGL leukemia and rheumatoid arthritis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;80(1):181-6.
37. Erdem HR. Psöriatik artritin klinik özellikleri. *Turkish J Rheum* 2000; 15(1):31-8.

38. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018; 45(2):237-55.
39. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges *Nat Rev Rheum*. 2015; 11: 276-89.
40. Lin TC, Solomon DH, Tedeschi SK, Yoshida K, Kao Yang YH. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11):27-2.
41. Daniel A, Stephan B. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 241-4.
42. Dalkilic E, et al. The time course of gastric methotrexate intolerance in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013; 23(3):525-8.
43. Appel GB, et al. Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20(1):103-12.
44. Toloza SMA, Alarcon GS. Methotrexate and leflunomid: Use in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In *arthritis and allied conditions, text book of rheumatology, 15th Ed*, Kopman WJ, Moreland LW, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Vol 1; 2005:705-38.
45. Gülbezer E, Keser G. Biological treatments. *RAED Dergisi* 2017; 9(1–2):11–31.
46. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492–510.
47. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 201;51 Suppl5:38–47.
48. Narváez J. Treatment of rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(4):176-80.
49. Keser G. Sertolizumab pegolün moleküler yapısı ve etki mekanizması . *RAED Dergisi* 2015; 7(Suppl 1): S8–S13.
50. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:437–49.
51. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2807–16.
52. Niu X, Chen G. Clinical biomarkers and pathogenic related cytokines in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014; 698:192-7.
53. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med* 2002, 5(4):28-37.

54. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46:625-31.
55. Smolen JS, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(4):1020-30.
56. Chen G. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010; 58(1):27-36.
57. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013; 5(9):955-7.
58. Can A, Günendi Z. Rheumatoid arthritis. 2008;23(2):60-2.
59. Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: Is it a different disease? *Am J Med* 1997;103:40-8.
60. Van Schaardenburg, D, Breedveld, FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. 1994; 23:367–78.
61. Heijde DM, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1285-9.
62. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:621–36.
63. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol*. 2002;29(2):246-54.
64. Rodriguez LA, Tolosa LB, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA. Rheumatoid arthritis in UK primary care: Incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol* 2009; 38:173–7.
65. Antonios S et al. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50:450–62.
66. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):115-21.
67. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2011;84(4):411-16.
68. Emamifar A, Levin K, Jensen Hansen IM. Patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis are at increased risk of diabetes mellitus: An observational cohort study. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(4):310-17.
69. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int*. 2014; 34(1):93-9.
70. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):707-22.
71. Szekanecz Z, Koncz Á, Dunkel J, Vencovský J; CIMDORA collaborators. Cigarette smoking and clinical response to certolizumab pegol treatment in Hungarian, Czech, and Slovak patients with

- rheumatoid arthritis: 104 week data from the CIMDORA prospective, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;17(2):65-9.
72. Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, et al. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: A systematic literature review *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63:1362-7.
 73. Sokka T, et al. Disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *The Journal of Rheumatology* 1999; 26(8):1681-5.
 74. Hamuryudan V, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Romatoid Artrit . *İç Hastalıkları* 2012;41(3):2497-505.
 75. Sertpoyraz F, Köse Ş, Öztürk Y. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-ccp ilişkisi. *Tepecik Eğit Hast Derg.* 2013; 23(2): 93-6.
 76. Erre GL, Tocco A, Faedda R, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004; 56(2):118-23.
 77. Porto LS, et all. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: A magnetic resonance imaging study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017; 57(1):15-22.
 78. Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B, Ozer C, Balci A. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(5):337-42.
 79. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Aug; 19(8):512-6.
 80. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1994; 24(2):91-104
 81. Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the DiseaseActivity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoidarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):40-4.
 82. Sewerin P, et al. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):163.
 83. Matsuno H, et al. The usefulness of a new triple combination treatment utilizing methotrexate, salazosulfapyridine, and bucillamine in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):51-6.
 84. Hammer HB, et al. Tender joint count may not reflect inflammatory activity in establishedrheumatoid arthritis patients - results from a longitudinal study. *Arthritis CareRes (Hoboken).* 2018;15(3):82-93.
 85. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Influence of pain score measured by a visual analog scale (PS-VAS) on the Health Assessment Questionnaire Disability Index and 28-joint Disease Activity Index with C-reactive protein in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21(11):13-8.
 86. Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011; 69(2):116-21.

87. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;15(8):502-16.
88. Burmester GR et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60.
89. Hyrich K, Lunt M. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology* 2008;47:1000–5.
90. Bansback N, et al. Triple Therapy Versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(1):8-16.
91. Hazlewood GS, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;21(1):353-8.

TEŞEKKÜR

Eğitimimde gerek kişilikleri gerek bilgi ve deneyimleri ile kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hocalarıma, tecrübe ve bilgilerinden çok faydalandığım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, özellikle ilerici fikirlerin, yeniliklerin takipçisi olmanın, farklı bakış açılarının tıbbın her alanında önemini kendisi ile çalışırken öğrendiğim tez hocam Doç. Dr. Ediz Dalkılıç'a.

Tecrübesi ve bilgisini hayata geçirmesindeki kitabiliğine her zaman hayran olduğum, bana gerek sosyal gerek akademik alanda her zaman yardımcı olan, çalışkanlığını sabrını iyi niyetini bilgi ve tecrübelerini kullanma şeklini her zaman örnek aldığım Uzm. Dr. Burcu Yağız'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlarıma,

Tezimin verilerinin istatistiki analizini yapan Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Asistanlığım süresince hekimler arası etiği en güzel şekilde yaşadığım, sosyal ve akademik her anlamda destekleri her zaman gördüğüm sevgili arkadaş ve meslektaşlarım Uzm. Dr. Hikmet Utku Odman, Uzm. Dr. Buket Hamitoğlu, Uzm. Dr. Tuğçe Sevinç Güvenir, Uzm. Dr. Aybüke Muti, Uzm. Dr. Ezgi Sezen Danacı, Uzm. Dr. Fatma Doğan İpek, Uzm. Dr. Arda Yavuz, Uzm. Dr. Gökhan Coşgun, Uzm. Dr. Coşkun Özer Demirtaş, Uzm. Dr. Fatih Yıldırım, Dr. Seda Çelik, Dr. Elif Güllülü, Dr. Kübra Özdemir'e ve tüm diğer araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen mutluluk ve destek kaynağım sevgili annem Hilal Şen'e, sabrına, kişiliğine, bilgisine her zaman hayran olduğum sevgili babam Dr. Taner Şen'e, üretmeyi, çalışmayı, düşünmeyi kendilerinden öğrendiğim kardeşlerim Yasemin ve Alper Bahar'a, her zaman örnek aldığım dayım Prof. Dr. Kubilay Aydın'a, sevgili eşim Egemen Noyın'a ve heyecanla beklediğim yeğenim Ayda Bahar'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

19.05.1989'da Trabzon'un Gülbahar Hatun mahallesinde doğdum.

İlk ve orta öğretimimi Trabzon Özel Candan Kolejinde tamamladım. Trabzon Kanunu Anadolu lisesinde lise öğrenimimi tamamladım.

14/07.2013' de Trabzon Karadeni Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum.

2013 Eylül'de Trabzon Fatih Devlet Hastanesinde 3 ay süre ile mecburi hizmet yaptıktan sonra 2014 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile kazandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Bölümünde 15.12.2014'te uzmanlık eğitimime başladım. Halen Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Nermin NOYIN