



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA 10 YILLIK TAKİPTE
METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ZİŞAN ALBAYRAK

SAMSUN – 2025



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA 10 YILLIK TAKİPTE
METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Zişan ALBAYRAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin ÖZGEN

SAMSUN – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi birikimi, rehberliği ve her daim desteğiyle yolumu aydınlatan değerli danıőmanım, Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Metin ÖZGEN'e en içten őükranlarımı sunarım. Ayrıca, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a ve eğitim sürecim boyunca katkı ve emekleriyle yanımda olan Prof. Dr. Mehmet TURGUT, Prof. Dr. Engin KELKİTLİ başta olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma teşekkür ederim. Eğitimim boyunca birlikte çalıőmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyim paylaşımlarıyla mesleki gelişimime katkı sağlayan Dr. Enver DEMİRCAN, Dr. Miraç Gökçe MIRMİR, Dr. Semra BUDAGLI ve tüm asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim. Her daim yanımda olan, sevgileri ve sonsuz destekleriyle bana güç veren değerli aileme en derin minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zişan ALBAYRAK

BEYAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde “ Romatoid artritli hastalarda 10 yıllık takipte metotreksat ve biyolojik ajan kullanımlarının değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, romatoid artrit tanılı hastalarda hastanede tedavi süresini etkileyen faktörleri değerlendirmektir. Özellikle başlangıç laboratuvar parametreleri (Sedimentasyon, C-reaktif protein, Romatoid faktör, Sitrulinlenmiş peptidlere karşı antikor), demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ikametgah) ve tanı sonrası ilk bir yıl içinde biyolojik ajan tedavisine başlanıp başlanmamasının tedavi süresi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, 2014–2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı konmuş ve izlem altında tutulmuş toplam 140 hasta dâhil edilmiştir. Retrospektif tasarımlı bu çalışmada hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve tedavi süreleri incelenmiştir. Veriler istatistiksel olarak analiz edilmiş ve gruplar arası farklar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda, RF ve/veya anti-CCP pozitifliği bulunan hastalarda tedavi süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, 65 yaş altı hastaların tedavi süresi de 65 yaş ve üzerindeki hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha uzundu. Ancak cinsiyet, ikamet edilen şehir ve tanı sonrası ilk yıl içerisinde biyolojik ajan tedavisine başlanması gibi değişkenlerin tedavi süresi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, başlangıçta ölçülen sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmada RF ve/veya anti-CCP pozitifliği ve genç yaşın (65 yaş altı) tedavi süresini uzatan başlıca faktörler olduğu görülmüştür. Buna karşın cinsiyet, ikametgah adresi ve biyolojik tedaviye erken dönemde başlanıp başlanmaması ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Erken biyolojik tedavinin tedavi süresi ve prognoz üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için çok merkezli ve daha geniş örneklem gruplarını içeren ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, biyolojik ajan, romatoid faktör, anti-CCP, sedimentasyon, C-reaktif protein

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the factors influencing the treatment duration in patients diagnosed with rheumatoid arthritis. In particular, the impact of baseline laboratory parameters (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor, and anti-citrullinated peptide antibodies), demographic characteristics (age, sex, and place of residence), and the initiation of biologic therapy within the first year after diagnosis on treatment duration was investigated.

Materials and Methods: A total of 140 patients diagnosed with RA according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria and followed up at the Rheumatology Department of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between 2014 and 2024 were included in this retrospective study. Demographic data, laboratory findings, and treatment durations were reviewed. The data were subjected to statistical analysis to assess differences between groups.

Results: The analysis revealed that patients who tested positive for RF and/or anti-CCP had a significantly longer treatment duration. Similarly, patients under the age of 65 were found to have longer treatment durations compared to those aged 65 and above. However, sex, place of residence, and the initiation of biological therapy within the first year after diagnosis did not demonstrate a statistically significant association with treatment duration. Additionally, no significant relationship was observed between baseline ESR and CRP levels and treatment duration.

Conclusion: The findings suggest that RF and/or anti-CCP positivity and younger age (<65 years) are associated with prolonged treatment duration in RA patients. In contrast, variables such as sex, residential location, and early initiation of biological therapy did not significantly influence treatment duration. Further large-scale, multicenter prospective studies are warranted to better understand the impact of early biological therapy on treatment duration and prognosis.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Biological Agent, Rheumatoid Factor, Anti-CCP, Sedimentation, C-reactive protein

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyopatogenez.....	4
2.4. Klinik Bilgiler	6
2.4.1. Eklem tutulumu.....	6
2.4.2. Eklem dışı bulgular	8
2.4.2.1. Cilt belirtileri	8
2.4.2.2. Vasküler tutulum	8
2.4.2.3. Pulmoner tutulum	8
2.4.2.4. Kardiyovasküler tutulum	9
2.4.2.5. Göz tutulumu	10
2.4.2.6. Nörolojik tutulum	10
2.4.2.7. Renal tutulum	11
2.4.2.8. Hematolojik tutulum.....	11
2.5. Romatoid Artritte Laboratuvar.....	12
2.5.1. Akut Faz Reaktanları	12
2.5.2. Seroloji.....	12
2.5.3. Sinovyal Sıvı.....	12
2.6. Görüntüleme Yöntemleri	13
2.7. Tanı ve Sınıflama Kriterleri	13
2.8. Hastalık Aktivitesi ve Remisyon Kriterleri.....	14
2.9. Tedavi	15
2.9.1. Non Farmakolojik Tedavi	15
2.9.2. Farmakolojik Tedavi.....	15
2.9.2.1. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar.....	15
2.9.2.2. Glukokortikoidler	16
2.9.2.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (csDMARD)	17
2.9.2.4. Biyolojik Ajanlar	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	21
3.4. Çalışmada İncelenen Parametreler.....	22
3.5. İstatistiksel Analiz.....	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	27
6. KISITLILIKLAR	30
7.SONUÇ	31
8.KAYNAKLAR	33
9. EKLER	46

9.1. Etik Kurul Onayı.....	46
9.2. Orijinallik Raporu	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

RA	:Romatoid Artrit
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	:C-Reaktif Protein
RF	:Romatoid Faktör
Anti-CCP	:Sitrulinlenmiş Peptidlere Karşı Antikor
ACR	:Amerikan Romatoloji Derneği
EULAR	:Avrupa Romatizma Derneği
DMARD	:Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatik İlaçlar
IL-23	:İnterlökin 23
IL-12	:İnterlökin 12
IL-1β	:İnterlökin 1 beta
IL-6	:İnterlökin 6
IFN-γ	:İnterferon Gama
IL-2	:İnterlökin 2
TNF-β	:Tümör Nekroz Faktör Beta
İAH	:İnterstisyel Akciğer Hastalığı
DLCO	:Akciğerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
NSIP	:Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
UIP	:Olağan (Usual) İnterstisyel Pnömoni
HRCT	:Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
SJS	:Sjögren Sendromu
NSAİİ	:Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
IgA	:İmmunglobulin A
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
ESRD	:Son Dönem Böbrek Yetmezliği
AFR	:Akut Faz Reaktanları
USG	:Ultrasonografi
MR	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
DAS	:Hastalık Aktivite Skoru
SDAI	:Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
CDAI	:Klinik Hastalık Aktivite İndeksi
MTX	:Metotreksat
SSZ	:Salazoprin
HCQ	:Hidroksiklorokin
csDMARD	:Konvansiyonel Sentetik Hastalık Seyrini Değiştirici Antiromatizmal İlaç
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
CD20	:B Lenfosit Yüzey Markerı
Mg	:Miligram
LDA	:Düşük Hastalık Aktivitesi
HAQ	:Sağlık Değerlendirme Formu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. RA'da Tutulan Eklemler ve Klinik Özellikleri.....	7
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri	14
Tablo 3. DAS-28, CDAI ve SDAI Hastalık Aktivite Eşik Değerlerine Göre Remisyon Oranlarının Dağılımı	15
Tablo 4. Tedavi Süresini Etkileyen Faktörlerin İstatistiksel Analizi.....	23
Tablo 5. Cinsiyet ile Serolojik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı ve İstatistiksel Karşılaştırması.....	25



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. RA Patogenezi	4
Şekil 2. RA Gelişiminde Rol Alan Faktörler	5
Şekil 3. RA'lı Bir Hastanın Eklem ve Cilt Bulguları	7



1.GİRİŞ VE AMAÇ

RA (Romatoid artrit), etiyojisi hala tam olarak açıklanamamış, çok faktörlü bir otoimmün hastalık olup öncelikli olarak sinovyumla kaplı eklemleri etkiler. Hastalık ilerledikçe, eklem tutulumu dışında sistemik organ ve yapıları da etkileyebilen ekstraartiküler belirtiler gelişebilir. Kronik seyirli, sistemik inflamatuvar bir hastalık olup başta küçük eklemler olmak üzere sinovyumla kaplı eklemlerde progresif hasara yol açmaktadır. RA, yalnızca eklemleri değil, aynı zamanda kalp, akciğer, deri, göz ve hematolojik sistem gibi birçok organı da etkileyebilen sistemik özellikte bir hastalıktır.

Hastalığın tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş, konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) ek olarak biyolojik ajanların da kullanıma girmesiyle klinik sonuçlar belirgin şekilde iyileşmiştir. Ancak tedaviye yanıt, hastalığın seyri ve hastanede kalış süresi gibi birçok klinik parametre, hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıkların anlaşılabilmesi için demografik ve serolojik özelliklerin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Mevcut literatürde, RA tanılı hastalarda tedavi süresini etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler arasında; yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri gibi demografik değişkenlerin yanı sıra, anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP) antikorları, romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi serolojik göstergeler de bulunmaktadır. Ayrıca hastalığın erken döneminde biyolojik ajan tedavisine başlanması da hastalığın prognozunu etkileyen önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmanın amacı, RA tanısı almış hastalarda tedavi süresini etkileyebilecek olası demografik, klinik ve serolojik faktörlerin değerlendirilmesidir. Özellikle ESR, CRP düzeyi, anti-CCP ve RF pozitifliği, cinsiyet, yaş, ikametgah adresinin ve tanıdan sonraki ilk yıl içinde biyolojik ajan kullanımının, hastanede tedavide kalım süresi üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu sayede, RA'da tedavi sürecine yön veren belirleyicilerin daha net anlaşılması ve klinik uygulamalarda bu parametrelerin göz önünde bulundurulması amaçlanmaktadır. RA tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların ön plana çıktığı günümüzde, bu tür belirteçlerin

tedavi süresiyle ilişkisini ortaya koymak, klinik karar süreçlerinin daha sağlıklı yönetilebilmesine katkılar sağlayabilir.



2.GENEL BİLGİLER

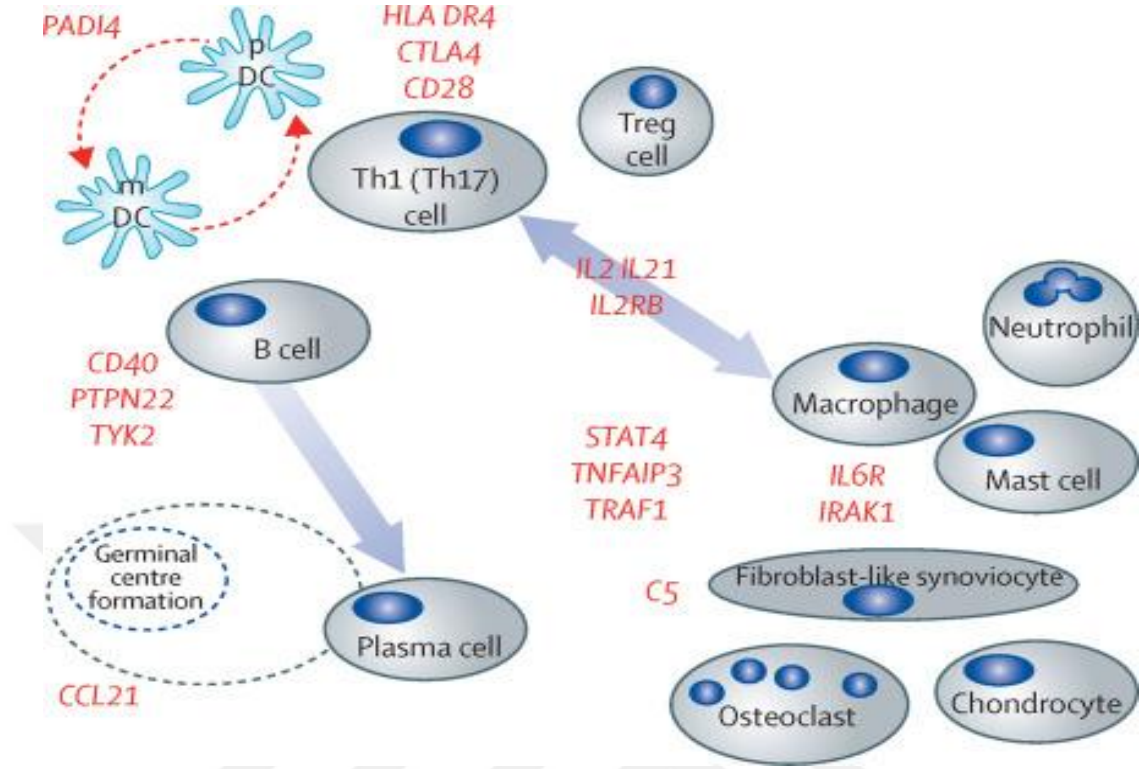
2.1. Romatoid Artrit

RA, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, otoimmün özellikte, kronik inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olup, çoğunlukla periferik eklemleri simetrik olarak tutar (1). Eklem dışı organlarda da (cilt, akciğer, sindirim sistemi, kalp, böbrek, göz, sinir sistemi) hasara sebep olabilir (2). Eklem tutulumu açısından karakteristik tutulum simetrik poliartiküler tutulumdur. Bununla birlikte, hastalık bazı olgularda oligoartiküler veya monoartiküler tutulum şeklinde de kendini gösterebilir (3). Pek çok hasta genellikle bir saati aşan sürede devam eden sabah tutukluğundan yakınmaktadır (4).

2.2. Epidemiyoloji

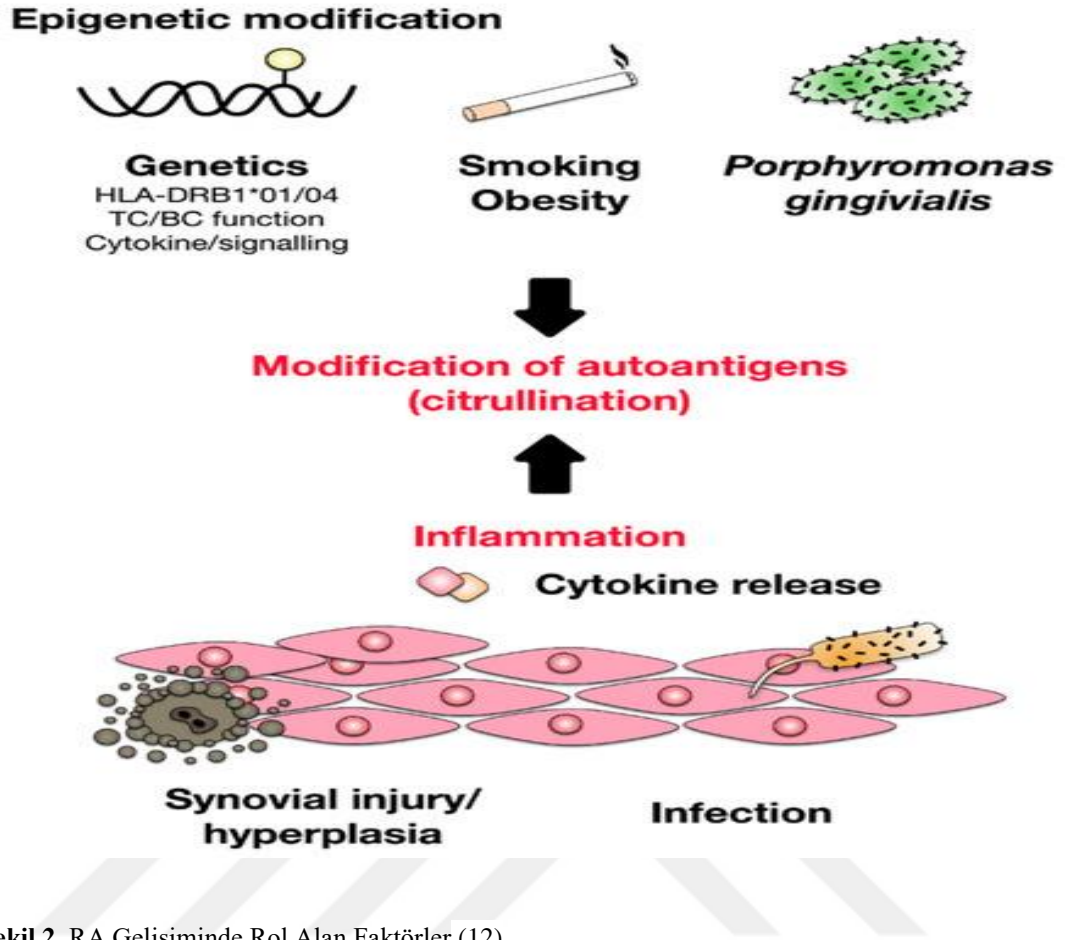
RA insidansı, çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika toplumunda görece sabittir ve genellikle %0.5 ile %1 arasında değişmektedir. RA insidansı güneyden kuzeye ve kırsal alanlardan kentsel bölgelere doğru artma eğilimindedir (5). Bu hastalık, özellikle sigara içenlerde, kadınlarda ve ailede RA tanısı bulunanlarda daha sık görülmektedir (6). RA, kadınlarda erkeklere oranla iki ila üç kat daha sık gözlenmektedir (7). RA'lı olguların büyük çoğunluğu (yaklaşık %80) 35–50 yaş aralığında tanı almakla birlikte her yaşta görülebilmektedir. İleri yaşlarda RA'nın kadın ve erkek cinsiyetleri arasındaki insidans farkı belirgin ölçüde azalmakta, cinsiyetler arası dağılım daha dengeli bir hale gelmektedir (8-10).

2.3. Etyopatogenez



Şekil 1. RA Patogenezi (11)

RA, otoimmün temelli kronik bir inflamatuvar hastalık olup, esas olarak sinovyal membranı etkileyen ilerleyici bir eklem tutulumu ile karakterizedir. Hastalığın temelinde immün sisteminin düzeninin bozulması ve otoantijenlerin ortadan kaldırılamaması sonucu gelişen sürekli immün aktivasyon yer alır. Bu süreç, çeşitli dendritik hücre alt tipleri, B lenfositleri, T lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar, fibroblast benzeri sinoviyositler ve osteoklastlar arasında gerçekleşen karmaşık etkileşimlerle başlar ve sürdürülür. Sinovyal membranda gelişen inflamasyon, sinovyal sıvı ve eklem kapsülünü de kapsayan geniş bir dokusal tepkiyle sonuçlanır. Bu inflamatuvar yanıt, zamanla sinovyal membranın kalınlaşmasına ve vaskülarizasyonun artmasına neden olurken, eklem içinde ağrı ve şişlik ile seyreden tipik bir klinik tabloya yol açar. İmmün sistemin bu sürekli aktivasyonu sonucunda, sinovyal dokuda pannus adı verilen granülasyon dokusu oluşur. Pannus, kıkırdak ve periartiküler kemiğe invaze olarak hem kemik erozyonuna hem de kıkırdak yapının bozulmasına neden olur. Böylece RA'ya özgü olan ilerleyici eklem hasarı gelişir. Bu patofizyolojik süreç, hastalığın klinik seyrinde görülen ağrı, hareket kısıtlılığı ve eklem deformitelerinin temelini oluşturur (12).



Şekil 2. RA Gelişiminde Rol Alan Faktörler (12)

RA gelişiminde genetik yatkınlığın belirleyici bir etkiye sahip olduğu saptanmış, hastalık riskinin yaklaşık %50'sinin kalıtsal yatkınlığa bağlı olduğu bildirilmiştir (13). RA etiyolojisinde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalığın gelişiminde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Özellikle sigara kullanımı, silikozis gibi akciğerle ilişkili maruziyetler, obezite ve D vitamini eksikliği hastalığın ortaya çıkış riskini artıran temel çevresel faktörler arasında sayılmaktadır (14).

Olgun dentritik hücrelerin antijen spesifik Th17 yanıtlarını uyaran IL-23 ve IL-12 sitokinlerini ürettiği ve bunun da Th1, Th2 ve Th17 yanıtları arasında dengesizliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, sinovyal sıvıdaki özellikle CD14⁺, CD1a⁺, CD1c⁺ inflamatuvar dentritik hücrelerin (inflamasyonlu ekleme giren monositlerden lokal olarak farklılaşan), IL-1 β , IL-6, IL-23, TGF- β üretimi yoluyla RA eklemlerindeki Th17 hücrelerini etkili bir şekilde aktive ederek RA patogenezinde kritik bir düzenleyici rol oynadığı varsayılmaktadır (15).

Hem sinovyumdaki epitel hücreler hem de lokal dokular ve lenf düğümlerinde otoantijene özgü T ve B hücre yanıtını başlatan aktif antijen sunan hücreler tarafından başlatılan inflamatuvar süreçte, etkilenen eklemlerdeki başlıca infiltratif hücreler T hücreleri, B hücreleri ve monositlerdir (16).

Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ , IL-2, TNF- β gibi sitokinler, diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu teşvik ederek güçlü bir immün yanıt oluşturur. Bu sitokinlerin etkisiyle makrofajlar ve B lenfositleri aktive olur; böylece sinovyal dokuda inflamatuvar süreçlerin başlaması ve devam etmesi sağlanır (17).

2.4. Klinik Bilgiler

RA'nın klinik belirtileri, eklem tutulumuna ait bulgular ve eklem dışı sistemik bulgular olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. Başlangıç hastaların çoğunda sinsidir. Başlangıç yaşı 40 yaş civarındadır (18).

2.4.1. Eklem tutulumu

RA çoğunlukla el, el bileği, ayak gibi küçük eklemlerde simetrik karakterde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ile başlangıç göstermektedir. Hastalık ilerledikçe büyük eklemler de etkilenebilir ancak en sık etkilenen bölgeler el ve ayak eklemleridir. Eklemlerde lokal ısı artışı, ödem, hassasiyet, hareket açıklığında azalma görülür. Uzun süreli hastalık sürecinde kuğu boynu deformitesi, boutonniere deformitesi ve ulnar deviasyon gibi karakteristik eklem deformiteleri gelişebilir. Distal interfalangeal eklemler genellikle tutulmaz. Aksiyel iskelet nadiren etkilenir ancak servikal omurgadaki tutulum ciddi nörolojik ve mekanik komplikasyonlara neden olabilmektedir (19). Otoimmün süreçler, sinovyal dokuda inflamasyona ve sinovyal fibroblastların aktive olmasına yol açar. Bu hücreler, kırık ve kemik yıkımını tetikleyen proinflamatuvar ve doku yıkıcı yolları uyarır. RA'da kemik erozyonunun ana nedeni, osteoklastların aşırı aktivasyonudur. Bu süreç, eklem çevresinde kemik kaybı ve erozyonlara neden olur. RF ve anti-CCP gibi otoantikorlar, hastalığın klinik belirtilerinden yıllar önce tespit edilebilmekte olup, eklem hasarı semptomatik dönem başlamadan önce gelişmeye başlayabilir (20-23).

Tablo 1. RA'da Tutulan Eklemler ve Klinik Özellikleri

Tutulan Eklemler	Sıklık ve Klinik Özellikler
El, el bileği	En fazla tutulan gruptur; genellikle hastalığın erken döneminde ve simetrik olarak etkilenir.
Ayak, ayak bileği	Sıklıkla tutulur; simetrik eklem tutulumuyla karakterizedir.
Diz, dirsek, omuz, kalça	Daha az sıklıkta tutulur; genellikle ileri evrelerde ortaya çıkar.
Servikal omurga	Nadir olarak etkilenir; tutulduğunda ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir.
Distal interfalangeal eklemler	Tipik olarak tutulmaz; RA'da ayırt edici bir klinik özelliktir.



Şekil 3. RA'lı Bir Hastanın Eklem ve Cilt Bulguları (24, 25)

2.4.2. Eklem dışı bulgular

RA tanısı almış hastaların yaklaşık olarak %40'ında ekstraartiküler tutulum hastalığın erken döneminde ya da progresyon süreci boyunca gelişebilmektedir (26). Yüksek RF titrelerine sahip olan RA hastaların romatoid nodüller, romatoid vaskülit, plevropulmoner, nörolojik, sindirim sistemi, oküler, kutanöz, hematolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlar dahil olmak üzere hastalığın eklem dışı belirtilerine sahip olma olasılığı daha yüksektir (27, 28).

2.4.2.1. Cilt belirtileri

Romatoid nodüller, RA'da en sık karşılaşılan kutanöz bulgulardır ve neredeyse tümü seropozitif hastalarda görülmektedir (29). Romatoid nodüller, <5 mm ila birkaç santimetre çapında yalnız veya çoklu cilt rengi deri altı nodüllerdir (30). Romatoid nodüller, sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, özellikle de olekranon çıkıntısı üzerinde lokalize olmaktadır (31). RA'ya bağlı diğer kutanöz tutulumlar arasında pyoderma gangrenosum ve Sweet sendromu da yer almaktadır (4).

2.4.2.2. Vasküler tutulum

Romatoid vaskülit, genellikle küçük ve orta çaplı kan damarlarını tutarak inflamatuvar vasküler hasara yol açan ciddi bir ekstraartiküler bulgudur. Hastaların yaklaşık %40'ında beş yıl içinde mortalite gelişebildiği bildirilmiş olup, bu durum hem vaskülitte bağlı organ hasarı hem de uygulanan tedavilere bağlı komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve erken mortalite oranlarıyla ilişkilidir (32). Anti-CCP düzeylerinin, sistemik vaskülit gelişen RA'lı hastalarda, vaskülit olmayan hastalara kıyasla daha yüksek seyrettiği yönünde bulgular rapor edilmiştir (33). Romatoid vaskülitin kutanöz belirtileri dijital enfarktüsler, livedo, palpe edilebilir purpura, ülserasyonlar, ağrılı nodüller veya gangren olarak ortaya çıkabilir (33).

2.4.2.3. Pulmoner tutulum

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), RA'lı bireylerde en sık gözlenen ve aynı zamanda en ciddi seyreden pulmoner komplikasyonlardan biridir. Literatürde bildirilen çalışmalara göre, RA'lı hastalarda İAH'ın görülme sıklığı %15 ile %60 arasında değişmekte olup, bu tutulum genellikle eklem belirtilerinin başlangıcını izleyen birkaç yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Ancak nadir olsa da hastalığın erken

döneminde görülebileceği bildirilmektedir. Bronşiolit, amfizem, bronşektazi, plevral efüzyon, akciğer nodülleri, pulmoner hipertansiyon ve nadiren vaskülit de görülebilir. Erkek cinsiyet, sigara kullanım durumu, ileri yaş, yüksek hastalık aktivitesi, azalmış difüzyon kapasitesi (DLCO), RF ve anti-CCP pozitifliği, RA tanılı hastalarda akciğer tutulumuna yatkınlığı anlamlı şekilde artırmaktadır (34-37).

Diğer bağ dokusu hastalıklarında en sık karşılaşılan interstisyel akciğer hastalığı paterni nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) iken, romatoid artritte en yaygın görülen histopatolojik patern usual interstisyel pnömonidir (UIP) (38). UIP, akciğer parankiminde düzensiz fibrozis, bal peteği görünümü ve fibroblastik odaklarla karakterizedir (39, 40). Erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve mediastinal lenfadenopati ile ilişkilidir (41). UIP paternine sahip RA hastalarında ölüm riski, diğer paternlere (ör. NSIP) göre belirgin şekilde daha yüksektir. 5 yıllık sağkalım oranı UIP paterninde daha düşüktür ve UIP, bağımsız bir mortalite belirleyicisidir (42, 43). Akciğer tutulumu bazı olgularda asemptomatik seyredebilirken, bazen de dispne ve öksürük gibi solunumsal semptomlarla kendini gösterebilir. Yüksek çözünürlüklü toraks BT (HRCT) ve solunum fonksiyon testleri tanıda temel araçlardır (34, 36). İmmünsüpresif ilaçlar (kortikosteroidler, DMARD'lar, rituksimab) akciğer tutulumu tedavisinde kullanılır. Rituksimab, özellikle İAH'da olumlu sonuçlar göstermiştir (34, 36). Metotreksat ve bazı diğer DMARD'lar nadiren akciğer toksisitesine yol açabilir. Bu nedenle ilaç seçimi ve takibi önemlidir. Akciğer tutulumu olan RA hastalarında solunum yolu enfeksiyonları ve hastaneye yatış riski artar (37, 44, 45).

2.4.2.4. Kardiyovasküler tutulum

RA, yalnızca eklemleri etkileyen bir hastalık olmanın ötesinde, sistemik inflamasyon yoluyla kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı şekilde artırmakta olup bu hasta grubunda mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler komplikasyonlar olarak bildirilmektedir (46). RA'lı hastalarda en sık görülen kardiyak bulgu valvüler hastalıklardır. Mitral ve aort kapaklarında kalınlaşma, yetersizlik ve stenoz sıkça saptanır. Triküspit kapak tutulumu da belirgindir (46-49). Kalbin ileti sisteminde görülen bozukluklar, kapak patolojileri ve özellikle RF pozitif hastalarda inflamasyona bağlı olarak perikardiyal sıvı birikimi sonucunda gelişen perikardit olgularına sıkça rastlanmaktadır. Bu tablo, koroner arter hastalığının gelişimi için

anlamli bir risk unsuru oluşturmakta ve mortalite oranlarında artışla anlamli düzeyde ilişkilendirilmektedir (50). Miyokardit ve sol ventrikül disfonksiyonu, özellikle hastalığın aktif dönemlerinde ortaya çıkabilir. Subklinik miyokardiyal hasar, Global Longitudinal Strain (GLS) yöntemiyle tespit edilebilir (48) .

2.4.2.5. Göz tutulumu

RA hastalarında göz tutulumu prevalansı yaklaşık %18–35 arasındadır (51-53). RA'lı hastalarda en sık göz tutulumu, keratokonjonktivitis sikka veya Sjögren sendromu (SjS)'dur (%10–35). Bu bulgu hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olmamakla birlikte, genelde hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkmaktadır (54). Diğer göz bulguları; episklerit (%0.2–4.9 oranında), sklerit (%0.2-6.3 oranında, görme kaybına yol açabilir), periferik ülseratif keratit (%3 civarında, ciddi komplikasyon riski taşıır), retinal vaskülit (%2-18 oranında, özellikle aktif hastalıkta, katarakt ve glokom (özellikle kortikosteroid tedavisi alanlarda) şeklinindedir (44, 46, 47). RF ve anti-CCP otoantikörlerinin pozitifliği ile gözle ilişkili klinik bulgular arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir (44, 48). Göz bulguları bazen RA'nın ilk belirtisi olabilir ve düzenli göz muayenesi gerektirir. Ciddi göz tutulumu (sklerit, periferik ülseratif keratit) hızlı tedavi gerektirir, aksi halde kalıcı görme kaybı gelişebilir (47, 50).

2.4.2.6. Nörolojik tutulum

RA, eklem dışı belirtilerin yaygın olduğu sistemik bir inflamatuvar hastalıktır; bunlar arasında periferik ve merkezi sinir sistemi tutulumu sıktır ve önemli morbidite ve bazı durumlarda mortalite ile ilişkilidir. Bir eldeki hafif uyuşmadan kuadriparezi ve ani ölüme kadar sayısız semptom ve belirti görülebilir (55).

Merkezi sinir sistemi

Omurilikte ve beyinde; menenjit (paki/leptomnenenjit), vaskülit ve romatoid nodüller gibi inflamatuvar süreçler görülebilir (56-58). Merkezi sinir sistemi tutulumu durumunda optik atrofi, geçici iskemik ataklar, nöbetler, ataksi ve konuşma bozuklukları gibi çeşitli nörolojik semptomlar gelişebilir (58-60).

Periferik Sinir Sistemi

RA'da periferik sinir sistemi tutulumları arasında en sık karşılaşılanlar; mononöropati, polinöropati, radikülopati ve trigeminal nevraljidir (57, 61). RA'lı hastalarda, özellikle karpal tünel sendromu olmak üzere çeşitli periferik sinir bası nöropatilerine sık şekilde rastlanmaktadır (57, 62).

Otonom Sinir Sistemi

Otonomik disfonksiyon çoğunlukla subklinik olup, kalp hızı değişiklikleriyle saptanabilir (63).

2.4.2.7. Renal tutulum

RA'da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve DMARD'ların nefrotoksik etkileri, primer renal tutulumdan daha sık olarak gözlenmektedir (55). En sık görülen böbrek patolojileri; sekonder amiloidoz (%11-40), glomerülonefrit (mezangiyal proliferatif, membranöz, fokal segmental, IgA nefropatisi), kronik interstisyel nefrit ve tübülointerstisyel nefrit, nefroskleroz ve piyelonefrit gibi eşlik eden böbrek hastalıklarıdır (56). Klinik olarak proteinüri, mikrohematüri ve kronik böbrek yetmezliği sık görülür (57). RA, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) riskini anlamlı şekilde artırır (58, 59). Genetik analizler, RA ile glomerülonefrit, amiloidoz ve böbrek yetmezliği arasında nedensel ilişki olduğunu göstermektedir (59).

2.4.2.8. Hematolojik tutulum

RA tanılı hastalarda en sık karşılaşılan hematolojik bulgulardan biri anemidir. Bu hastalarda anemi, sıklıkla kronik hastalık anemisi veya demir eksikliği anemisi şeklinde ortaya çıkmaktadır (64). RA'da lökopeni, genellikle Felty sendromu ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu sendrom; RA, nötropeni ve splenomegali triadından oluşur (65). Hastalığın aktif dönemlerinde trombositoz sık görülür. Bu durum, inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalık kontrol altına alındığında normale döner (66). RA, hematolojik malignite riskini artırmaktadır. RA tanılı hastalarda, özellikle lenfoma gelişme riski, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde artış göstermektedir (67).

2.5. Romatoid Artritte Laboratuvar

2.5.1. Akut Faz Reaktanları

RA, kronik inflamasyonun görüldüğü bir hastalıktır ve hastalığın aktivitesini değerlendirmek için akut faz reaktanları (AFR) yaygın olarak kullanılır. AFR'ler, inflamasyon sırasında kanda hızla artan proteinlerdir ve hem tanı hem de hastalık takibinde önemli biyobelirteçlerdir. CRP, ESR, haptoglobin, ferritin ve fibrinojen RA hastalarında anlamlı şekilde yükselir ve hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterir. CRP ve ESR, hastalığın kısa ve uzun dönem seyrini objektif olarak yansıtabilir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır. Yüksek AFR düzeyleri (özellikle CRP ve ESR), eklem hasarı progresyonu ve klinik açıdan daha agresif bir gidişat ile ilişkilidir (68-70). Bazı hastalarda eklem inflamasyonu olmasına rağmen AFR'ler normal kalabilir, bu nedenle tek başına kullanılmamalıdır (71, 72). ESR, inflamasyonun genel bir göstergesi olup, RA hastalarında artış gösterebilir. Ancak CRP'ye göre daha az spesifik kabul edilir (73).

2.5.2. Seroloji

RF, RA tanılı hastaların yaklaşık %70–80'inde pozitif saptanmakla birlikte, bazı enfeksiyonlar ve diğer otoimmün hastalıklarda da pozitiflik gösterebilir (74). Anti-CCP, RA için yüksek spesiflik gösterir (75). Anti-CCP antikoru, erken RA tanısının konulmasında ve progresif eklem hasarı gibi kötü prognoz göstergelerinin öngörülmesinde, RF'ye göre duyarlılık ve özgüllük açısından üstünlük göstermektedir. Bu nedenle, anti-CCP düzeylerinin klinik uygulamalarda rutin olarak değerlendirilmesi; erken tanının konulmasını kolaylaştırmakta ve hastaya özgü tedavi yaklaşımlarının etkin şekilde planlanmasına olanak sağlamaktadır (76).

2.5.3. Sinovyal Sıvı

RA'ya özgü sinovyal sıvıda patognomonik bir bulgu bulunmamaktadır. Ancak tipik olarak inflamatuvar özellikte bir sinovyal sıvı izlenir. Lökosit sayısı genellikle 5.000–50.000/mm³ arasındadır ve sıvı açık sarı renkte, hafif bulanık görünümündedir. Baskın hücre tipi nötrofildir. Viskozite azalmış, kompleman düzeyleri ise düşüktür. Ayrıca sinovyal sıvıda proinflamatuvar sitokin düzeyleri artmış olarak saptanır (77-79).

2.6. Görüntüleme Yöntemleri

RA hastalarında hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde günümüzde altın standart görüntüleme yöntemi direkt radyografidir. Bu amaçla, özellikle el ve ayak eklemlerine ait grafiler tercih edilmektedir (80). RA'nın erken evrelerinde, direkt radyografilerde sıklıkla yumuşak doku şişliği ve periartiküler osteoporoz gibi bulgular gözlemlenmektedir. Hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma ve marjinal erozyonlar gözlenir. Geç evrelerde ise eklem yüzeylerinde belirgin düzensizlik, subluksasyon veya lüksasyon, yaygın osteoporoz, destrüktif ve dejeneratif değişiklikler, intraosseöz kistler, patolojik kırıklar ile birlikte fibröz ya da kemik ankiloz gibi yapısal bozulmalar ortaya çıkabilir (81). Radyografide saptanan ileri düzeyde eklem hasarı, RA'nın yeterli şekilde kontrol edilemediğini ve daha yoğun tedavi gerektiren progresif yapıda bir eklem destrüksiyonunun varlığını düşündürmektedir. Geri dönüşümsüz yapısal değişiklikleri tespit etme kapasitesi nedeniyle, özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) gibi ileri görüntüleme tekniklerinin önemi giderek artmaktadır (82).

2.7. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

RA, fenotipin altında yatan spesifik patogenetik mekanizmalara değil, fenotipik özelliklere göre teşhis edilir (83). Tanı için, RA düşünülen bir hastada en az bir eklemden başka bir sebebe bağlı olmayacak şekilde sinovit varlığı saptanmalıdır. Bununla birlikte, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) iş birliğiyle geliştirilen sınıflandırma kriterlerine göre, RA tanısı konulabilmesi için hastanın en az 6 puan alması gerekmektedir (16).

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri

1.Eklem Tutulumu	
1 büyük eklem	0 puan
2-10 büyük eklem	1 puan
1-3 küçük eklem	2 puan
4-10 küçük eklem	3 puan
>10 eklem(en az 1 küçük eklem)	5 puan
2.Seroloji	
Negatif RF & Negatif ACPA	0 puan
Düşük RF & Düşük ACPA pozitifliği	2 puan
Yüksek RF & ACPA pozitifliği	3 puan
3.Akut Faz Reaktanları	
Normal CRP & Normal sedimentasyon	0 puan
Anormal CRP & Anormal sedimentasyon	1 puan
4.Semptom Süresi	
<6 Hafta	0 puan
>6 Hafta	1 puan

2.8. Hastalık Aktivitesi ve Remisyon Kriterleri

RA'da hastalık aktivitesinin objektif olarak ölçülebilmesi için farklı değerlendirme indeksleri oluşturulmuştur. Söz konusu indeksler, hastalığın klinik seyrini izlemek ve tedaviye verilen yanıtı objektif biçimde değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

Hastalık Aktivite Skorları (DAS)

DAS28: 28 eklem üzerinden değerlendirilen bu skor, CRP veya ESR seviyeleri ile birlikte eklem şişliği ve hassasiyeti gibi klinik bulguları içerir. DAS28, hastalık aktivitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılır ve diğer indekslerle yüksek korelasyon gösterir (84-86).

Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

SDAI: Bu indeks, 28 eklem üzerinden hassasiyet ve şişlik değerlendirmesi, hasta ve hekim tarafından yapılan global değerlendirmeler ve CRP seviyesinin toplamından oluşur. SDAI, DAS28 ile benzer bir doğruluk ve geçerlilik gösterir ve klinik uygulamada kolaylık sağlar (72, 87).

Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)

CDAI: SDAI'den farklı olarak, CRP veya ESR gibi akut faz reaktanlarını içermez. Bu nedenle, laboratuvar testlerine erişimin sınırlı olduğu durumlarda kullanılabilir. CDAI, DAS28 ve SDAI ile yüksek korelasyon gösterir ve klinik uygulamada pratik bir alternatif sunar (72, 85, 88).

Tablo 3. DAS-28, CDAI ve SDAI Hastalık Aktivite Eşik Değerlerine Göre Remisyon Oranlarının Dağılımı

Hastalık Aktivitesi	DAS-28	CDAI	SDAI
Remisyon	< 2,6	< 2,8	≤ 5
Düşük hastalık aktivitesi	≤ 3,2	≤ 10	≤ 20
Orta hastalık aktivitesi	> 3,2 ve ≤ 5,1	> 10 ve ≤ 22	≤ 40
Yüksek hastalık aktivitesi	> 5,1	> 22	> 40

2.9. Tedavi

2.9.1. Non Farmakolojik Tedavi

Hastalar ve yakın çevreleri, hastalığın doğal seyri, uygulanmakta olan tedavi yöntemleri, tedaviye ilişkin beklentiler ve hastalığın sosyoekonomik etkileri konusunda ayrıntılı biçimde bilgilendirilmelidir. Ayrıca, düzenli tedavi ve izlemin gerekliliği vurgulanmalı; sigara kullanımının bırakılması ile düzenli egzersizin hastalık yönetimindeki önemi açıkça ifade edilmelidir. Düzenli egzersiz, eklem hareketliliğini artırır, ağrıyı ve yorgunluğu azaltır, fonksiyonel kapasiteyi iyileştirir. Fiziksel aktivite, RA'lı bireylerde yorgunluk üzerinde küçük ama anlamlı bir fayda sağlar (89-91).

2.9.2. Farmakolojik Tedavi

2.9.2.1. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), RA tedavisinde semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla sıklıkla ilk basamakta tercih edilmekte ve çoğu zaman uzun süreli kullanım gerektirmektedir (92). Bu ilaçlar, inflamasyon ve ağrıyı azaltmada etkili olmalarına rağmen, uzun süreli kullanımları çeşitli yan etkilere yol açabilir (93). NSAİİ'ler, RA tedavisinde ağrı ve inflamasyonu azaltmada etkili

bulunmuştur. Naproksen ve etorikoksib gibi NSAİİ'ler, fiziksel fonksiyonu iyileştirmekte ve ağrılı eklem sayısını azaltmaktadır (94). Ancak, NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı, oksidatif stres düzeylerinde artışa ve organizmanın antioksidan savunma kapasitesinde azalmaya yol açabilmektedir (93). NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı, gastrointestinal yan etkiler ve renal yetersizlik gibi advers reaksiyonlara yol açabilir (95). Bu nedenle, NSAİİ'lerin seçimi ve kullanımı, her bir ilacın karakteri, özellikleri ve olası advers etkileri dikkate gerçekleştirilmelidir (95).

2.9.2.2. Glukokortikoidler

Steroidler, RA'da ağrı, şişlik ve inflamasyonu hızlıca azaltmak için kullanılır. Genellikle hastalığın başlangıcında veya alevlenmelerde tercih edilir (96-98). Glukokortikoidlerin düşük ve orta dozlarının, özellikle erken RA'da hastalık modifiye edici potansiyeli yeniden doğrulanmıştır. Bu ilaçlar, DMARD'larla birlikte kullanıldığında, hastalığın ilk iki yılında önemli etkiler göstermektedir (99-101). RA'da düşük doz (günde 10 mg prednizolon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi; hastalığın süresi 2 yıldan daha az olan ve eklem erozyonu bulunsun ya da bulunmasın aktif hastalarda eklem hasar progresyonunu yavaşlatmak amacıyla önerilmektedir. Hastalığın 3–5 yıldır aktif seyrettiği ve eklem erozyonlarının mevcut olduğu olgularda ise, eklem yıkımının ilerlemesini önlemek amacıyla düşük doz steroid tedavisi uygulanması uygun görülmektedir. Ancak hastalık süresinin 5 yılı aştığı durumlarda, eklem erozyonu bulunsun dahi tedaviye kortikosteroid eklenmesi genel olarak önerilmemektedir (102). Yüksek doz kortikosteroid tedavisi, düşük doz steroid tedavisine yanıtızsızlık durumunda veya cilt ülserleri, mononöritis multipleks, vaskülit, pulmoner tutulum ve sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumların eşlik ettiği RA olgularında tercih edilmekte olup, genelde 1 mg/kg/gün olarak uygulanmaktadır (103). RA tanılı hastalarda uzun süreli steroid kullanımı; hipertansiyon (%8,7), enfeksiyon (%6), katarakt (%5,3), diyabet (%3,6), osteoporoz (%1,2), avasküler nekroz (%0,8) ve koroner arter hastalığı (%0,7) gibi advers etkilerin görülme sıklığını artırmaktadır (104).

2.9.2.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (csDMARD)

RA, eklem hasarına ve işlevsel yeti kaybına neden olabilen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmek ve semptomların kontrolünü sağlamak amacıyla, temel tedavi yaklaşımında DMARD'lar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, hastalığın seyrini değiştirmeyi hedefler ve genellikle erken dönemde tedaviye başlanması önerilir (105).

a. Metotreksat

Etki mekanizmaları:

Folat Antagonizması: Metotreksat (MTX), folat metabolizmasını engelleyerek T hücre proliferasyonunu azaltır ve parçalanma sisteminin aşırı parçalanması baskılar (106, 107).

Adenozin Birikimi: MTX, eklemlerde anti-inflamatuvar etki gösteren adenozin birikimini artırır (106, 108).

İnflamatuvar Sinyal Yollarının Düzenlenmesi: NF- κ B, JAK-STAT gibi yolları baskılayarak inflamasyonu azaltır (106, 108).

MTX, RA tedavisinde ilk basamak olarak önerilen en yaygın konvansiyonel DMARD'dır. Eğer monoterapi etkili olmazsa, birden fazla konvansiyonel DMARD'ın kombinasyon tedavisi önerilir. Glukokortikoidlerin de bu kombinasyonlara eklenmesi bazı kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir (109, 110) . Haftalık düşük dozda (genellikle 15-30 mg) oral veya subkutan uygulanır. Subkutan yol, biyoyararlanımı artırabilir ve bazı hastalarda daha iyi tolere edilir (111, 112). Karaciğer toksisitesi, kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal şikayetler görülebilir. Bu yan etkiler genellikle izlem ve doz ayarlamalarıyla yönetilebilir (111, 113).

b. Leflunomid

Leflunomid, RA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, DMARD sınıfında grubuna ait bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Plaseboya kıyasla belirgin şekilde daha etkili olup, metotreksat ve sulfasalazin ile benzer etkinlik göstermektedir (114, 115). Leflunomid, etki mekanizmasını de novo pirimidin sentez yolunu inhibe ederek

göstermektedir. Bu, özellikle aktif lenfositlerin büyümesini durdurarak bağışıklık yanıtını modüle eder (116). En sık bildirilen advers etkiler arasında; karaciğer enzimlerinde yükselme, döküntü, ishal, saç dökülmesi ve hipertansiyondur (115, 117, 118). Advers olaylar nedeniyle ilaç bırakma oranı plaseboya kıyasla daha yüksek, ancak MTX ve SSZ ile benzerdir (114, 119). Leflunomid tedavisinin sürdürülme oranı, ilk 6 ayda yüksektir ancak zamanla azalmaktadır. İlaç bırakma nedenleri arasında en sık advers olaylar ve yetersiz etkinlik yer alır. 50 yaş altı hastalar ve tedavi başlangıcında sistemik kortikosteroid kullananlarda leflunomidin daha uzun süre kullanılabilirdiği gözlenmiştir (119).

c. Sulfasalazin

Sulfasalazin, RA tedavisinde etkinliği gösterilmiş, DMARD sınıfında yer almaktadır (120). Diğer DMARD'larla karşılaştırıldığında, sulfasalazin benzer etkinlik göstermekte, ancak metotreksat ile karşılaştırıldığında biraz daha az tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (120, 121). Sulfasalazin ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda en sık karşılaşılan advers etkiler arasında bulantı, kusma ve oral ülserasyonlar yer almaktadır. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayı içerisinde ortaya çıkmakta olup, çoğunlukla hafif şiddettedir ve geçici özellik göstermektedir (120, 122).

d. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ), RA tanılı hastalarda ağrı düzeyi, sabah tutukluğu süresi gibi klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Tam remisyon nadiren görülse de, hastaların büyük kısmında klinik açıdan anlamlı bir iyileşme elde edilebilmektedir (123, 124). HCQ'nun csDMARD'larla birlikte kullanıldığında, RA semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (125). HCQ'nun yan etkileri genellikle hafif olup, oftalmolojik güvenlik açısından düşük günlük dozların tercih edilmesi önerilmektedir (126). HCQ, bağışıklık sistemini etkileyerek pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltır ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek RA'nın patogeneze karşı koruyucu etkiler gösterir (127, 128).

2.9.2.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, RA tedavisinde temel yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. Bu ajanlar, hastalık patogenezinde etkili olan belirli sitokinler veya hücresel hedefleri

bloke ederek hem hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta hem de semptomların kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır (129-131).

Biyolojik DMARD'lar, konvansiyonel DMARD'larla birlikte kullanıldığında daha yüksek etkinlik gösterir. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda, biyolojik DMARD'ların değiştirilmesi klinik yanıtı iyileştirebilir (132). Biyolojik ajanlar, RA hastalarında klinik iyileşme sağlamış ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmıştır. Ancak, bu ajanların kullanımı enfeksiyon riskini artırabilir ve dikkatli izlem gerektirir (130). TNF inhibitörleri, özellikle tedavinin ilk altı ayında ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca, tüberküloz riskinde artış gözlenmiştir (133). TNF inhibitörleri arasında yer alan etanercept, adalimumab ve infliksimab; RA tedavisinde sık başvurulan ve klinik etkinliği yüksek biyolojik tedavi seçenekleridir. Bu ajanlar, TNF-alfa'nın etkilerini bloke ederek inflamasyonu azaltır ve eklem hasarını önler (130, 131, 134). Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti), tocilizumab (IL-6 reseptör antagonisti) gibi ajanlar, interlökinlerin etkilerini inhibe ederek hastalığın ilerlemesini yavaşlatır (131, 134, 135). Rituksimab (anti-CD20) ve abatacept (T hücre aktivasyonunu modüle eden) gibi ajanlar, immün sistemin belirli bileşenlerini hedef alarak inflamasyonu kontrol altına alır (135).

a. Etanercept

Etanercept, TNF-alfa'nın rekabetçi inhibitörü olarak hareket eden rekombinant bir füzyon proteindir. TNF-alfa'ya bağlanarak hücre yüzey reseptörleriyle etkileşime girmesini önler ve böylece RA hastalarının eklemlerindeki sitokinlerin proinflamatuvar etkilerini inhibe eder (136-139).

Etanercept, hastalık aktivitesinde genellikle iki hafta içinde hızlı iyileşme sağlar ve bu etkiler en az altı ay boyunca sürdürülebilir (136, 139, 140).

b. İnfliksimab

İnfliksimab, adalimumab ve etanercept gibi diğer TNF inhibitörleriyle birlikte RA semptomlarını azaltmada ve eklem hasarını yavaşlatmada etkilidir. Ancak infliksimab genellikle MTX ile birlikte kullanılır (141).

c. Adalimumab

Düşük immünojenik potansiyeli ve uzun yarı ömrü, bu ajanların öne çıkan başlıca üstünlüklerindedir. Genellikle 15 günde bir subkutan ve 40 mg olarak uygulanmaktadır (142, 143).

d. Sertolizumab

Sertolizumab pegol, RA tedavisinde etkili bir biyolojik ajan olarak öne çıkmaktadır. Klinik çalışmalar, bu ilacın hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında anlamlı düzeyde etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak, tedavi sırasında ciddi advers olayların daha sık görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (144).

2.9.2.5. Diğer Biyolojik Ajanlar

a. Tocilizumab

Tocilizumab, metotreksat ya da diğer DMARD'lara yetersiz yanıt veren veya bu tedavilere intolerans gelişen RA tanılı hastalarda da etkinlik göstermektedir. Özellikle hastalık süresinin uzun olduğu ve anti-TNF tedavisinden fayda görmeyen olgularda etkin bir tedavi alternatifi olarak ön plana çıkmaktadır (145, 146).

b. Abatacept

T-hücrelerinin aktivasyonunu engelleyerek inflamatuvar süreci modüle eder ve bu sayede eklem inflamasyonu, ağrı ve hasarı azaltır (147-149).

c. Rituksimab

Ritüksimab tedavisi, genellikle iki hafta arayla uygulanan 1000 mg'lık intravenöz infüzyonlar şeklinde gerçekleştirilir. Bu tedavi protokolü, MTX ile kombine edildiğinde klinik yanıt açısından daha yüksek etkinlik göstermektedir (150, 151).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2014–2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı alarak poliklinik takipleri sürdürülen hastalar dahil edilmiştir. Başlangıçta 160 hasta değerlendirmeye alınmış olup, eksik veya yetersiz veri kaydı nedeniyle 20 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Nihai analizler 140 hasta üzerinden yürütülmüştür. Çalışma için 28.08.2024 tarihli ve OMÜ KAEK 2024/347 protokol kodlu kararla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır.

Bu çalışmanın temel hedefi; yetişkin RA hastalarında takibe devam sürelerinin; başlangıç ESR, CRP, RF, Anti-CCP düzeyleri, yaş, cinsiyet ve tanı sonrası ilk yıl biyolojik ajan tedavisine başlanması ile ilişkisini değerlendirmektir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavilere ilişkin veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ilgili veri toplama formuna kaydedilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. RA tanısıyla takip edilmiş ve tedavi sürecine dahil edilmiş olmak
3. 2014-2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji departmanına başvurmuş olmak

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon departmanına başvuran RA tanılı hastalar
- 2) 18 yaş altı olmak

3.4. Çalışmada İncelenen Parametreler

Demografik olarak ikametgah, cinsiyet, yaş ve tanı yaşı kaydedildi. Hastaların polikliniğe ilk ve son başvuru tarihleri gün/ay/yıl formatında kaydedildi. Bununla birlikte; hastaların başlangıç ESR, CRP, RF, anti CCP düzeyleri, birinci yıl biyolojik ajan tedavisinin başlanıp başlanmadığı, dış merkezde takibe devam edip etmediği kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS v21 (IBM Corp., NY, USA) yazılımı kullanılmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri ve klinik parametreleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda sayısal veriler için ortalama (mean), medyan, minimum, maksimum, standart sapma (SD) ve interquartile range (IQR) değerleri hesaplanmıştır.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek amacıyla Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun verilerde, iki bağımsız grup arasındaki farkı test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem T Testi (Independent Samples T Test) uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi (Pearson Chi-Square Test) ve gerektiğinde Fisher's Exact Test tercih edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki düzeyini değerlendirmek üzere sürekli değişkenler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık kriteri esas alınmıştır.

4.BULGULAR

Tablo 4. Tedavi Süresini Etkileyen Faktörlerin İstatistiksel Analizi

Tedavi Süresini Etkileyen Faktörler		n	Ortalama ± SS (ay)	p
Yaş Grubu	< 65 yaş	68	36.24 ± 42.37	0.023*
	≥ 65 yaş	72	21.69 ± 30.82	
Cinsiyet	Kadın	93	27.96 ± 36.46	0.731
	Erkek	47	30.34 ± 39.75	
İkametgah	Samsun	64	33.16 ± 40.90	0.288
	Sinop	12	15.75 ± 29.05	
	Diğer	64	28.64 ± 34.96	
RF Pozitiflik Durumu	RF Negatif	67	10.07 ± 10.31	< 0.001*
	RF Pozitif	73	45.90 ± 44.61	
CCP Pozitiflik Durumu	Negatif	81	22.67 ± 34.08	0.024*
	Pozitif	59	37.12 ± 40.49	
Bileşik Serolojik Durum	Her ikisi negatif	58	8.59 ± 9.13	< 0.001*
	En az biri pozitif (RF/CCP)	82	43.02 ± 43.05	
Biyolojik Ajan	Biyolojik ajan başlanmamış	131	28.83 ± 38.14	0.928
	Biyolojik ajan başlanmış	9	27.67 ± 27.39	
	Korelasyon Katsayısı		Ortalama ± SS	p
Sedim		-0.112	45.31 ± 29.09	0.186
CRP		-0.134	25.08 ± 40.73	0.113

* p < 0.05 anlamlı olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 68'i 65 yaş altı, 72'si ise 65 yaş ve üzerinde idi. 65 yaş altındaki hastalarda tedavide kalım süresi ortalama 36.24 ± 42.37 ay olarak hesaplanırken, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda bu süre 21.69 ± 30.82 ay idi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, tedavi süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi (p = 0.023). Yaşlı hastaların tedavide kalım süresi, daha genç hastalara göre ortalama 14.38 ay daha kısa bulundu.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 93'ü kadın, 47'si erkekti. Kadın hastalarda hastanede tedavide kalım süresi ortalama 27.96 ± 36.46 ay, erkek hastalarda ise 30.34 ± 39.75 ay olarak hesaplandı. Cinsiyete göre tedavi süresi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0.731). Erkek grubun tedavi süresi, kadınlara göre ortalama 2.38 ay daha uzun olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Toplam 140 hastanın tedavi süresi, ikametgah adresine göre Samsun (33.16 ± 40.90 ay), Sinop (15.75 ± 29.05 ay) ve diğer şehirler (28.64 ± 34.96 ay) olmak üzere üç

grupta karşılaştırıldı. Tek yönlü ANOVA analizi sonucunda ikametgah adresine göre tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.288$).

Çalışmaya dâhil edilen toplam 140 hastanın 67'si romatoid faktör (RF) negatif, 73'ü RF pozitif. RF negatif hastalarda hastanede tedavi süresi ortalama 10.07 ± 10.31 ay iken, RF pozitif hastalarda bu süre anlamlı şekilde daha uzun olup ortalama 45.90 ± 44.61 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 81'i CCP negatif, 59'u CCP pozitif. CCP negatif hastalarda ortalama tedavi süresi 22.67 ± 34.08 ay olarak hesaplanırken, CCP pozitif hastalarda bu süre anlamlı şekilde daha uzun olup ortalama 37.12 ± 40.49 ay idi. İki grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda, tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p = 0.024$). CCP pozitif hastaların, negatif hastalara kıyasla ortalama 14.45 ay daha uzun süre hastanede takip edildiği görüldü.

Hastaların 58'i hem RF hem de anti-CCP negatifken, 82'si en az bir serolojik belirteç (RF veya anti-CCP) pozitif. Her iki testin de negatif olduğu hastalarda ortalama tedavi süresi 8.59 ± 9.13 ay iken, en az bir testin pozitif olduğu grupta bu süre anlamlı ölçüde daha uzun olarak 43.02 ± 43.05 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda, söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Pozitif serolojik belirteç taşıyan hastaların, her iki testte de negatif olan hastalara kıyasla ortalama 34.44 ay daha uzun süre hastanede takip edildiği görüldü.

Tanı anından sonraki ilk bir yıl içinde biyolojik ajan tedavisi başlanan ($n = 9$) ve başlanmayan ($n = 131$) hastalar arasında tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.928$). Biyolojik ajan başlanmamış hastaların ortalama tedavi süresi 28.83 ± 38.14 ay, başlanmış hastaların ise 27.67 ± 27.39 ay olarak hesaplandı. Ortalama fark 1.17 ay bulundu.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda ESR düzeyinin ortalaması 45.31 ± 29.09 mm/saat olarak belirlendi. Sedimentasyon düzeyi ile hastanede tedavi süresi arasındaki ilişki, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan, zayıf düzeyde ve negatif

yönlü bir ilişki belirlendi (Spearman $\rho = -0.112$, $p = 0.186$). Bu bulgu, ESR düzeyinin tedavide kalım süresi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda CRP düzeyi ortalama 25.08 ± 40.73 mg/L bulunmuştur. CRP düzeyi ile tedavi süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan Spearman korelasyon analizi sonucunda, bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan, zayıf ve negatif yönlü bir ilişki saptandı (Spearman $\rho = -0.134$, $p = 0.113$). Bu bulgu, CRP düzeyinin tedavi süresini belirlemede anlamlı bir faktör olmadığını göstermektedir.

Tablo 5. Cinsiyet ile Serolojik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı ve İstatistiksel Karşılaştırması

Değişken	n		p	
RF pozitiflik	73	kadın	47	0.593
		erkek	26	
Bileşik pozitiflik	82	kadın	53	0.539
		erkek	29	
Anti-CCP pozitiflik	81	kadın	57	0.247
		erkek	24	
İkametgah Adresi	Samsun	kadın	42	0.982
		erkek	22	
	Sinop	kadın	8	
		erkek	4	
	Diğer	kadın	43	
		erkek	21	
1.Yılda Biyolojik Ajan	9	kadın	6	0.988
		erkek	3	

Çalışmaya dâhil edilen toplam 140 hastanın yaş ortalaması 63.18 ± 15.30 yıl olarak hesaplandı. İnflamatuar parametrelerden sedimentasyon hızı ortalaması 44.76 ± 30.20 mm/s, CRP düzeyi ortalaması ise 26.25 ± 42.64 mg/L olarak bulundu.

RF pozitifliği ile cinsiyet değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,593$). Kadın hastalarda RF pozitifliği oranı %50.5, erkek hastalarda ise %55.3 olarak görüldü.

Bileşik pozitiflik; hastaların RF veya anti-CCP testlerinden en az birinin pozitif olması durumunu ifade etmektedir. Yani bu grup, RF pozitif, anti-CCP pozitif veya her iki test sonucu pozitif olan hastaları kapsamaktadır. Yapılan analiz sonucunda, bileşik pozitiflik ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p = 0.593$). Kadın hastalarda bileşik pozitiflik oranı %56.9, erkek

hastalarda ise %61.7 olarak hesaplandı. Kadın hastalarda anti-CCP pozitiflik oranı %61.3, erkek hastalarda ise %51.1 olarak hesaplandı. Anti-CCP pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0.247$).

Cinsiyet ile hastaların ikametgah adresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p = 0.982$). Kadın ve erkek hastaların ikamet ettikleri bölgelere göre dağılımı benzer bulundu.

Tanı sonrası ilk bir yıl içerisinde biyolojik ajan tedavisine başlanma durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.988$). Kadınların %6.5'ine, erkeklerin %6.4'üne biyolojik ajan başlandığı görüldü.



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, RA hastalarının hastanede tedavide kalım süresini etkileyen demografik, klinik ve serolojik faktörler retrospektif olarak incelenmiştir. 2014-2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Romatoloji polikliniğine başvuran 140 RA tanılı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, tanı anındaki ESR, CRP, RF, anti-CCP değerleri, ikametgah yerleri, birinci yılda biyolojik ajan başlanıp başlanmaması, ilk ve son başvuru tarihlerine ilişkin veriler analiz edilmiştir. Bulgular, mevcut literatürle karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda, 65 yaş altı hastaların hastanede tedavi süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu durum genç hastaların daha uzun süre izlem gerektirecek bir klinik seyir gösterdiğini düşündürmektedir. Garcia ve arkadaşlarının 2023'te yaptığı çalışmada 65 yaş üstü hastalarda daha fazla yan etki görülmüştür ve çalışmamızla benzer olarak tedavi süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (152). Elde edilen veriler doğrultusunda, cinsiyete göre tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgu, cinsiyetin tek başına takipte kalım süresini etkilemediğini göstermektedir. Neycheva ve ark. birden fazla merkezde yapılan çalışmasında, biyolojik DMARD tedavisi alan RA hastalarında cinsiyetin tedavi uyumu ve tedavi süresi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (153). Sokka ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise kadın hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek bildirilmesi nedeniyle tedavi süresinin uzayabileceği belirtilmiştir (154). Voulgari ve ark. yaptığı başka bir çalışmada yine kadın RA hastalarının takip süresi erkeklere göre anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (155). Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, ikamet edilen şehir değişkeni ile tedavi süresi arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç, bölgeler arası sağlık hizmeti erişimi ve hasta takibinde ciddi bir farklılık olmadığını düşündürmektedir. Oysa Sumariyono ve ark. 2024'te yaptığı çalışmada yeni tanı almış romatoid artrit hastalarında takipten çıkılmasında ulaşım kısıtlamaları ve yoğunluk önemli faktörler olarak belirtilmiştir. Bu çalışma 260 yeni tanı almış RA hastası ile retrospektif kohort çalışması olarak yürütülmüştür. Çalışmada yeni teşhis konmuş RA hastaları arasında 65'i (%25) takipten çıkmıştır. Ulaşım kısıtlamaları ve yoğunluk takipten çıkma ile ilişkili faktörlerdir (156). Çalışmamızda RF pozitifliği gösteren hastaların tedavi süresinin, RF negatif hastalara kıyasla ölçüde daha

uzun olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, RF pozitifliğinin hastalık şiddetini ve tedavi ihtiyacını artırdığını göstermektedir. Literatürde Bugatti ve ark. yaptığı çalışmada benzer şekilde RF pozitif hastalarda, özellikle yüksek RF düzeylerinde, düşük hastalık aktivitesine (LDA) ve remisyona ulaşma oranlarının daha düşük olduğu ve RF düzeyi arttıkka, tedaviye yanıt oranının azaldığı ve tedavi süresinin uzayabildiği gösterilmiştir (157). Çalışmamızda benzer şekilde, anti-CCP antikor pozitifliği de tedavi süresini uzatan bir faktör olarak belirlenmiştir. Anti-CCP, RA'da yüksek özgüllüğe sahip bir biyobelirteçtir ve hastalığın daha agresif klinik seyriyle yakından ilişkilidir. Çünkü Anti-CCP pozitifliği, eklem erozyonu ve hastalık şiddetiyle yakından ilişkilidir; bu da daha uzun ve maliyetli tedavi süreçlerine yol açabilir. Samancı ve ark. tarafından çalışmaya yetmiş altı RA hastası dahil edilmiştir. Seksen  RA olmayan gönüllü kontrol grubu olarak kaydedilmiştir. Çalışmada; hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, şiş ve hassas eklem sayıları, el deformiteleri, hastanın ağrı düzeyi ile birlikte anti-CCP, RF ve akut faz protein düzeyleri incelenmiştir. Hasta grubunda otuz yedi (%48,7) ve kontrol grubunda bir kişi (%1,2) anti-CCP açısından pozitif saptanmıştır. HAQ skoru ve sabah tutukluğunun süresinin anti-CCP pozitifliği ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Anti-CCP, hem hastalık aktivitesinin hem de hastalık şiddetinin bazı parametreleriyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (158). Çalışmamızda anti-CCP pozitif hastaların daha uzun süre tedavi altında izlenmiş olması literatürle tutarlıdır (158-160). Çalışmamızda RF ve/veya Anti-CCP'nin pozitif olduğu(bileşik pozitif) hastalarda tedavi süresi, seronegatif hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olarak bulundu. Bu bulgu, seropozitif hastalığın daha şiddetli bir klinik seyir göstermesi ve daha uzun süreli tedavi ihtiyacı doğurması ile açıklanabilir. Seropozitif RA, hem inflamasyon düzeyi hem de yapısal bozulma açısından daha ağır seyredabilmekte, bu nedenle bu hastalar daha uzun izlem altında tutulmaktadır. Takeuchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada RF ve anti-CCP antikorlarının birlikte pozitif olmasının özellikle TNF inhibitörleriyle tedavi edilen RA hastalarında, tedaviye yanıtı azaltabildiği ve tedavi süresini uzatabildiği saptanmıştır (161).

Çalışmamızda tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, tedavi süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak biyolojik ajan başlanan hasta sayısının

düşük olması, bu analizde istatistiksel anlamlılık elde edilememesine neden olmuş olabilir. Literatürde çok erken dönemde başlanan tedaviyle bazı hastalarda uzun süreli remisyona sağlanabildiği ve tedaviye ara verme veya sonlandırma ihtimalinin artabildiği gösterilmiştir (162-164). Erken dönemde başlanan biyolojik tedavinin tedavi süresi ve hastalık prognozu üzerindeki etkisinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için, daha geniş örneklem gruplarıyla gerçekleştirilecek ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda RA hastalarında tedavi süresi ile sedimentasyon arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Saptarini ve ark.'nın çalışmasında da, bizim bulgularımızla tutarlı olarak, tedavi süresi ile sedimentasyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada kombinasyon tedavisi (hastalığı modifiye edici ilaçlar, analjezikler ve kortikosteroidler) alan hastalarda ESR değerleri normalin biraz üzerinde seyretmiş, ancak hastalık süresi ile ESR düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki gösterilememiştir (165).

Çalışmamızda CRP düzeyinin tedavi süresini belirlemede anlamlı bir faktör olmadığı bulunmuştur. Hutchinson ve ark. yaptığı çalışmada da CRP düzeylerinin doğrudan tedavi süresini uzattığına veya kısalttığına dair net bir bulgu yoktur (166).

6. KISITLILIKLAR

Bu araştırmanın göz önünde bulundurulması gereken bazı metodolojik sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bazı klinik değişkenlerin standart şekilde kaydedilmemiş olması veri bütünlüğünü sınırlamıştır. Bununla birlikte, çalışmanın tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, elde edilen bulguların daha geniş popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlayan bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Biyolojik ajan başlanan hasta sayısının düşük olması, bu grup üzerindeki analizlerin istatistiksel gücünü azaltmıştır. Bununla birlikte, tedavi süresini etkileyebilecek sosyoekonomik durum, komorbiditeler ve hasta uyumu gibi değişkenler analiz dışı kalmıştır. Gelecekte yapılacak prospektif, çok değişkenli ve çok merkezli çalışmalar bu alanlarda daha güçlü kanıtlar sağlayabilir.

7.SONUÇ

- 65 yaş altı hastalarda tedavi süresi, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur.
- RF ve/veya anti-CCP pozitifliği, tedavi süresinin uzaması ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.
- Cinsiyet ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- İkamet yeri ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Tanı sonrası ilk bir yıl içerisinde biyolojik tedavi başlanması ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Tanı anındaki ESR düzeyi ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
- Tanı anındaki CRP düzeyi ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
- RF pozitifliği, anti-CCP pozitifliği, ikametgah yeri, ilk yılda biyolojik ajan başlanması ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışma, genç yaş (65 yaş altı) ve seropozitiflik (RF ve/veya anti-CCP pozitifliği) gibi değişkenlerin, romatoid artritli hastalarda daha uzun tedavi süresi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Genç hastaların, daha uzun süreli izlem gerektiren, muhtemelen daha aktif ve agresif seyirli bir hastalık profiline sahip olabilecekleri düşünülmektedir.

Serolojik belirteçlerden RF ve anti-CCP'nin pozitifliği, daha ağır seyirli ve tedaviye dirençli olguları işaret ediyor olabilir. Bu durum, bazı seronegatif RA olgularında tanısal belirsizliklerin daha fazla olmasından da kaynaklanabilir.

Çalışma kapsamındaki hastaların büyük çoğunluğuna tanı sonrası ilk basamakta metotreksat başlanmış olup, bu nedenle dolaylı olarak metotreksat alan hastalar ile ilk bir yıl içinde biyolojik ajan başlanan hastalar karşılaştırılmıştır. Metotreksatın

etkili ve geciktirici özelliği göz önünde bulundurulduğunda, biyolojik tedavi başlanan hastaların daha dirençli ve ağır seyirli olgular olması muhtemeldir. Ancak biyolojik ajan başlanan hasta sayısının az olması, bu alt gruba yönelik analizlerin istatistiksel gücünü sınırlamış olabilir.

Gelecekte, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar, özellikle erken biyolojik tedavi ile klinik seyir arasındaki ilişkinin daha net biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.



8.KAYNAKLAR

1. Díaz-González F, Hernández-Hernández MV. Artritis reumatoide. *Medicina Clínica*. 2023;161(12):533-42.
2. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2021;20(2):102735.
3. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*. 1998;27:S18-S24.
4. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. *Rheumatology: Sixth Edition: Elsevier Inc.*; 2014. p. 712-9.
5. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2005;72:10-3.
6. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
7. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(3):130-6.
8. Ergin S, Beyazova M. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitapevi*. 2000:1549-76.
9. Rocha SdB, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2019;59:2.
10. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(3):633-9.
11. Smolen J. Aletaha d, McInnes IB. rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
12. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880.
13. Scott DL, Wolfe F. Huizinga TW. Rheumatoid arthritis *Lancet*. 2010;376:1094-108.
14. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017;389(10086):2328-37.
15. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiocchia G, Hosmalin A, et al. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*. 2013;38(2):336-48.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
17. Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effector functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:353.
 18. Intriago M, Maldonado G, Cárdenas J, Ríos C. Clinical characteristics in patients with rheumatoid arthritis: differences between genders. *The Scientific World Journal*. 2019;2019(1):8103812.
 19. Sharif K, Sharif A, Jumah F, Oskouian R, Tubbs RS. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clinical Anatomy*. 2018;31(2):216-23.
 20. Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis—immune cell–fibroblast–bone interactions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(7):415-29.
 21. Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, Otani K, Yamashita Y, Okabe H, et al. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2871.
 22. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and cellular pathways contributing to joint damage in rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*. 2020;2020(1):3830212.
 23. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(2):79-86.
 24. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin manifestations of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritides. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;53:371-93.
 25. Louwerens JW, Schrier JC. Rheumatoid forefoot deformity: pathophysiology, evaluation and operative treatment options. *Int Orthop*. 2013;37(9):1719-29.
 26. Cimmino M, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2000;19:213-7.
 27. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):54-8.
 28. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Current medical research and opinion*. 2008;24(2):469-80.
 29. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid nodules. *Dermatologic clinics*. 2015;33(3):361-71.

30. Kaye BR, Kaye RL, Bobrove A. Rheumatoid nodules: review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases. *The American journal of medicine*. 1984;76(2):279-92.
31. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 2008;121(10):S9-S14.
32. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(11):1618-29.
33. Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Overview of vasculitis and vasculopathy in rheumatoid arthritis—something to think about. *Clinical rheumatology*. 2013;32:937-42.
34. de Souza SMP, Alves TSGN, da Silva AFSF, Hatem MAB, de Oliveira IS, Laporte LR, et al. Lung involvement in rheumatoid arthritis: what do we know? *Discover Medicine*. 2024;1(1):1-12.
35. Froidure A, Perrot M, Avramovska A, Vanderschueren L, Dierckx S, Doyen M, et al. Lung involvement in rheumatoid arthritis, a prospective study. *ERJ Open Research*. 2025.
36. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology*. 2019;58(11):2031-8.
37. Huang H, Chen R, Shao C, Xu Z, Wolters PJ. Diffuse lung involvement in rheumatoid arthritis: a respiratory physician's perspective. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(3):280-6.
38. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current concepts. *Current rheumatology reports*. 2017;19:1-8.
39. Selman M, Pardo A, Wells AU. Usual interstitial pneumonia as a stand-alone diagnostic entity: the case for a paradigm shift? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(2):188-96.
40. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, Andersen MB, Bono F, Pagni F, et al. The usual Interstitial pneumonia pattern in autoimmune rheumatic diseases. *BMC pulmonary medicine*. 2023;23(1):501.
41. Daldoul C, El Amri N, Guiga A, Laataoui S, Baccouche K, Zegaloui H, et al. POS0588 USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA DURING RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:526-7.
42. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al., editors. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2019: Elsevier.

43. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: relationship to survival. *Respiratory medicine*. 2017;126:100-4.
44. Anaya J-M, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al., editors. *Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1995: Elsevier.
45. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(12):2038.
46. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2031-8.
47. Feng X, Wang Y, Pang C, AN Y, Zhang H, Zhang S, et al. Clinical analysis of cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine of China*. 2010:921-4.
48. Sarraj R, Brahem M, Amor HIH, Jomaa O, Salem AB, Jebali B, et al. AB0383 CARDIAC INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A COMPARATIVE TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:1375.
49. COŞKUN S, ÖZORAN K, Mermerci B, AYDOĞDU S, KELEŞ T. Cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2005;8(1):23-31.
50. Turesson C, McClelland R, Christianson T, Matteson E. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):70-5.
51. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular manifestations in rheumatoid arthritis, connective tissue disease, and vasculitis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*. 2021;48(1):25-34.
52. Aboud SA, Abd Elkhalek MO, Aly NH, Abd Elaleem EA. Ocular involvement and its manifestations in rheumatoid arthritis patients. *Delta Journal of Ophthalmology*. 2017;18(2):57-62.
53. Fenniche I, Aydi Z, Somai M, Daoud F, Dhaou BB, Kochbati S, et al. P109 Ocular manifestation of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2024;63(Supplement_1):keae163. 50.
54. Artifoni M, Rothschild P-R, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(2):108-16.
55. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2012;31:1-12.

56. Mahran SA. Neurological involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Arthritic Dis.* 2019;4(1):1-7.
57. DeQuattro K, Imboden JB. of Rheumatoid Arthritis. *Neurologic Manifestations of Rheumatic Diseases, An Issue of Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2017;43(4):561.
58. Juncker AS, Appenzeller S, de Souza JM. Central Nervous System Involvement in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases—Diagnosis and Treatment. *Pharmaceuticals.* 2024;17(8):1044.
59. Bathon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG, editors. *Inflammatory central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism;* 1989: Elsevier.
60. Gontar I, Baranov E, Maslakova L, Trofimenko A, Emelyanova O, Paramonova O. AB0201 a new perspective of immunological detection of neurological injuries in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:966.
61. Maiuolo J, Muscoli C, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Paone S, et al. Endothelial dysfunction and extra-articular neurological manifestations in rheumatoid arthritis. *Biomolecules.* 2021;11(1):81.
62. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews.* 2015;14(12):1116-22.
63. Toussirot E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. 50 cases. *The Journal of rheumatology.* 1993;20(9):1508-14.
64. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10):1011-23.
65. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best practice & research clinical rheumatology.* 2004;18(5):631-45.
66. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmunity reviews.* 2013;12(4):483-6.
67. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(3):692-701.
68. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of clinical & laboratory science.* 2004;34(4):423-6.
69. Spasovski D, Sandevska E, Balkanov SK, Veljanovska AP. THE ROLE OF ACUTE-PHASE REACTANTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Journal of Morphological Sciences.* 2022;5(3):85-90.
70. Spasovski D, Sandevska E, Jakupi LD, Vaslievska A, Balkanov SK, Veljanovska AP, et al. C-REACTIVE PROTEIN-THE MOST USEFUL

- REACTANT OF ACUTE PHASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Journal of Morphological Sciences*. 2023;6(1):68-74.
71. Pan Y-J, Su K-Y, Shen C-L, Wu Y-F. Correlation of Hematological Indices and Acute-Phase Reactants in Rheumatoid Arthritis Patients on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Retrospective Cohort Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7611.
 72. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*. 2005;7:1-11.
 73. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):964-75.
 74. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 2007;146(11):797-808.
 75. Vogt T. Rheumatoid arthritis--clinical picture and important differential diagnoses. *Therapeutische Umschau Revue Therapeutique*. 2005;62(5):265-8.
 76. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7:1-10.
 77. Derk CT. Rheumatoid arthritis: an update. *Delaware Medical Journal*. 2005;77(2):59-63.
 78. Munns JJ, Ruff ME. Rheumatoid nodules. *Journal of Hand Surgery*. 2014;39(4):765-7.
 79. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):63-70.
 80. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(6):660-8.
 81. Gazitt T, Loughran Jr TP. Chronic neutropenia in LGL leukemia and rheumatoid arthritis. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017;2017(1):181-6.
 82. Boutry N, Morel M, Flipo R-M, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *American journal of roentgenology*. 2007;189(6):1502-9.
 83. Silman A, Neogi T, Aletaha D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010.

84. Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, Fernández-Prada M, Madero MR, Muñoz-Fernández S, et al. Activity indices in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(11):2576-81.
85. Firdus M. Comparison of Disease Activity Indices in Patients of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*. 2024;24(supp01):108-9.
86. Song X, Wang Y-H, Li M-T, Duan X-W, Li H-B, Zeng X-F, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis: IV. Correlation and consistency of rheumatoid arthritis disease activity indices in China. *Chinese medical journal*. 2021;134(12):1465-70.
87. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, Kalden J, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42(2):244-57.
88. Santos IA, Donizeti Ribeiro de Oliveira R, Couto Luna Almeida S, Vargas-Santos AB, Balbino Chaves Amorim R, Monteiro Gomides AP, et al. Comparison of rheumatoid arthritis composite disease activity indices and residual activity in a Brazilian multicenter study-REAL study. *Plos one*. 2022;17(9):e0273789.
89. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(8).
90. Ćurković B. Non-pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatizam*. 2010;57(2):22-5.
91. Dediu G, Crismaru I, Bajan M, Ionescu G, Ilie M, Udrea G, et al. The non-pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Revista Română de Reumatologie*. 2015;24(2):61-5.
92. Alkafajy Q, Ali S. Effect of Ibuprofen, Ponstan and Panadol oral suspensions on the gastrointestinal mucosal layer in mice. *Caspian Journal of Environmental Sciences*. 2022;20(3):539-44.
93. Nawaz H, Ali A, Rehman T, Aslam A. Chronological effects of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy on oxidative stress and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2021;40:1767-78.
94. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248866.
95. Mizushima Y. Development of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nihon rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1992;50(3):526-30.
96. Nooreen R, Nene S, Jain H, Prasannanjaneyulu V, Chitlangya P, Otavi S, et al. Polymer nanotherapeutics: a versatile platform for effective rheumatoid arthritis therapy. *Journal of Controlled Release*. 2022;348:397-419.

97. Kumar LD, Karthik R, Gayathri N, Sivasudha T. Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;79:52-61.
98. Mrid RB, Bouchmaa N, Ainani H, El Fatimy R, Malka G, Mazini L. Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;151:113126.
99. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgereit F, Bijlsma JW. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(12):693-702.
100. Bijlsma J, Jacobs J, Buttgereit F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 92):S34-6.
101. Gorter S, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1010-4.
102. Lim K, Kirwan JR. Do corticosteroids have a disease-modifying role in rheumatoid arthritis. *Therapy of systemic rheumatic disorders* New York: Marcel Decker. 1998:277-88.
103. Kirwan J. Systemic glucocorticoids in rheumatology. *Rheumatology* 3rd edn Mosby. 2003.
104. Prabu N, Petciappan V, Anand G, Kumar A, Ram S. AB0458 STEROIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS-TIME FOR REPREAVAL. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:1420-1.
105. Savran Y, Akkoç N. Romatoid Artrit Tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;12(4):167-74.
106. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):145-54.
107. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(12):731-42.
108. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:113074.
109. Hill S, Frey N. Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Canadian Journal of Health Technologies*. 2021;1(5).
110. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.

111. Garcia-Gonzalez CM, Baker J. Treatment of early rheumatoid arthritis: Methotrexate and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;64:102227.
112. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. *Current and emerging paradigms. Clinical therapeutics*. 2014;36(3):427-35.
113. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey A-B, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?—MTX in the treat-to-target strategy. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(4):515.
114. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(6):1182-90.
115. Li EK, Tam L-S, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*. 2004;26(4):447-59.
116. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 1999;93(3):198-208.
117. Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2010(7).
118. Emery P, Breedveld F, Lemmel E, Kaltwasser J, Dawes P, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(6):655-65.
119. Miladi S, Yacoub SB, Boussâa H, Makhoulf Y, Souabni L, Kassab S, et al. Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Factors associated with therapeutic maintenance. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2024;32(1):5-11.
120. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1995;50:137-56.
121. Weinblatt M, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(10):2123-30.
122. Pullar T, Hunter J, Capell H. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6399):1102-4.
123. Adams EM, Yocum DE, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 1983;75(2):321-6.
124. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1993;119(11):1067-71.

125. Takei H, Takanashi S, Otomo K, Hanaoka H, Kikuchi J, Yamaoka K, et al. Clinical and immunological effects of hydroxychloroquine in patients with active rheumatoid arthritis despite antirheumatic treatment. *Modern rheumatology*. 2024;34(1):50-9.
126. Rynes RI. Hydroxychloroquine treatment of rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(4):18-22.
127. Han J, Li X, Luo X, He J, Huang X, Zhou Q, et al. The mechanisms of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis treatment: Inhibition of dendritic cell functions via Toll like receptor 9 signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;132:110848.
128. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(8):e12476.
129. Law ST, Taylor PC. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacological research*. 2019;150:104497.
130. Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage. *Drugs*. 2004;64:1267-83.
131. Kamal S, Bakar M. Biological Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Bangladesh College of Physicians & Surgeons*. 2011;29(1):27.
132. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Van Der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1113-36.
133. Nam J, Winthrop K, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor E, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):976-86.
134. Lorenz H-M, Kalden JR. Biological agents in rheumatoid arthritis: which ones could be used in combination? *BioDrugs*. 1998;9(4):303-24.
135. Nurmohamed MT. Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risks? *Drugs*. 2009;69:2035-43.
136. Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999;57:945-66.
137. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*. 1999;21(1):75-87.
138. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2493-537.

139. Garrison L, McDonnell ND. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(suppl 1):I65-19.
140. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):478-86.
141. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006;10(42):iii-iv, xi.
142. ERTENLİ İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(25):60-4.
143. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):35-45.
144. Garcia VR, Burls A, Cabello JB, Casasempere PV, Bort-Marti S, Bernal JA. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(9).
145. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2009;69:609-32.
146. Ash Z, Emery P. The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2012;12(9):1277-89.
147. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1221-33.
148. Bonelli M, Scheinecker C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(3):295-300.
149. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Advances in therapy*. 2007;24:333-45.
150. Schuna AA. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;27(12):1702-10.
151. Lopez-Olivo MA, Urruela MA, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1).
152. García EG, Martínez PM, Sánchez LM, Rodríguez SL, Cordellat IM, Albuixech RN, et al. POS0645 REAL LIFE SAFETY AND SURVIVAL OF TARGETED THERAPIES IN ARTHRITIS PATIENTS OVER AGE OF 65. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:599-600.

153. Neycheva S, Naseva E, Batalov Z, Karalilova R, Batalov A. First multi-center retrospective study assessed the compliance with and persistence of biological therapies in Bulgarian population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2023;43(12):2233-43.
154. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11:1-12.
155. Voulgari P, Papadopoulos I, Alamanos Y, Katsaraki A, Drosos A. Early rheumatoid arthritis: does gender influence disease expression? *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(2):165-70.
156. Sumariyono S, Hidayat R, Parlindungan F, Wibowo SAK, Ariane A, Damanik J, et al. Frequency and factors associated with loss to follow-up in newly diagnosed rheumatoid arthritis patient: a single-centre study. *Reumatologia*. 2024;62(6):405.
157. Bugatti S, Manzo A, Zanframundo G, Benaglio F, Sakellariou G, Montecucco C, et al. SAT0060 Response to conventional synthetic dmards differs depending on rheumatoid factor levels in anti-citrullinated positive patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:790-1.
158. Samanci N, Ozdem S, Akbas H, Mutlu D, Gultekin M, Arman M, et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *Journal of the National Medical Association*. 2005;97(8):1120.
159. An J, Bider-Canfield Z, Kang J, Alemao E, Connolly SE, Lin AT, et al. Economic evaluation of anticyclic citrullinated peptide positivity in rheumatoid arthritis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2019;25(4):469-77.
160. Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N. Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti. *RMD open*, 6 (2). 2020.
161. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):194.
162. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(9):612-21.
163. Nell V, Machold K, Eberl G, Stamm T, Uffmann M, Smolen J. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(7):906-14.

164. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(5):276-89.
165. Saptarini NM, Wibowo MS, Gusdinar T. Correlation study of age, disease duration, and erythrocyte sedimentation rate among the Indonesian rheumatoid arthritis patients. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2015;7(11):274-77.
166. Hutchinson M, Sethi B, Sritharan G, Greenaway B, Jury E, Manson J. P124 Rheumatoid Arthritis with Normal CRP: an Underappreciated, Persistent Phenotype: Equally at Risk of Severe Disease. *Rheumatology*. 2023;62(Supplement_2):kead104. 65.



9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/458-685

29.11.2024

Sayın Prof.Dr. Metin Özgen

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Romatoid artritli hastalarda 10 yıllık takipte metotreksat ve biyolojik ajan kullanımlarının değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2024/347 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.08.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.



9.2. Orijinallik Raporu

ORIJİNALLIK RAPORU

% **14**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	%1
5	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
6	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	<%1
7	"Abstract Supplement 2018 ACR/ARHP Annual Meeting", Arthritis & Rheumatology, 2018 Yayın	<%1