



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OTOİMMÜN  
TİROİDİT SIKLIĞI VE KLİNİĞE ETKİSİ**

**Dr. Erkan KAYAR  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

**ADANA-2020**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİDİT SIKLIĞI VE KLİNİĞE ETKİSİ**

**Dr. Erkan KAYAR  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2019-12303 nolu Projesi  
ile desteklenmiştir.**

**ADANA-2020**

## TEŞEKKÜR

İlk olarak benim bugünlere gelmeme vesile olan aileme sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum. Tez sürecim boyunca ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Didem ARSLAN'a,

Adana'da geçirdiğim dört yıllık uzmanlık eğitimin süresince desteklerini esirgemeyen ve eğitimimize katkı sağlayan tüm hocalarıma, bu süre içerisinde, iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen, heyecanımı ve tedirginliğimi paylaşan eşkıdemli asistan arkadaşlarıma, çalışmanın yapılmasında emeği geçen tüm mesai arkadaşlarıma, özellikle Dr. Mustafa YILMAZ ve Dr. Numan Emre AK'a, eğitim, öğretim hayatım boyunca üzerimde emeği olan değerli öğretmenim Mustafa BAHAR'a, asistanlık süresince birlikte çalıştığım uzman doktorlarımız özellikle Uzman Dr. Bülent KAYA'ya, hemőirelerimiz ve personellerimize, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi olarak hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan, bana destek veren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Erkan Kayar

Adana-04.06.2020

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VI
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Romatoid Artrit (RA).....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyopatogenez.....	2
2.1.3.1. Genetik Faktörler .....	2
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	3
2.1.3.3. Hormonal ve Üreme ile İlgili Faktörler .....	3
2.1.3.4. Enfeksiyonlar .....	3
2.1.4. Klinik Bulgular .....	4
2.1.4.1. Eklem Bulguları .....	4
2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular .....	6
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	7
2.1.6. Tanı .....	8
2.1.7. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi.....	10
2.1.8. Tedavi .....	11
2.1.8.1. Nonfarmakolojik ve Önleyici Tedavi .....	12
2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi.....	12
2.1.8.2.1. Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar.....	13
2.1.8.2.2. Kortikosteroidler .....	13
2.1.8.2.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	14
2.1.8.2.3.1. Metotreksat .....	15

2.1.8.2.3.2. Leflunomid.....	15
2.1.8.2.3.3. Sulfasalazin.....	15
2.1.8.2.3.4. Antimalaryal İlaçlar.....	16
2.1.8.2.3.5. Azatiopürin.....	16
2.1.8.2.3.6. Biyolojik Ajanlar.....	16
2.1.8.2.4. Fizik Tedavi ve Egzersiz.....	18
2.1.8.2.5. Cerrahi Tedavi.....	19
2.1.8.2.6. Romatoid Artrit ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Grubu.....	21
3.2. Araç ve Gereç.....	21
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	52
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	52
Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	53
9. ÖZGEÇMİŞ.....	54

## TABLolar LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. RA'da kullanılan Laboratuvar belirteçleri.....	8
Tablo 2. 1987 ACR Revize RA tanı kriterleri.....	9
Tablo 3. ACR/EULAR (European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizma Birliği) 2010 RA tanı kriterleri .....	9
Tablo 4. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar .....	11
Tablo 5. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi.....	24
Tablo 6. Hastaların DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ skoru, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı değerlerinin dağılımı .....	24
Tablo 7. RA hastalarının hastalık aktivite skorları dağılımı .....	25
Tablo 8. RA hastalarının bDMARD ve sDMARD ilaç kullanımı ile hastalık aktivitesi dağılımı .....	25
Tablo 9. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan hastaların cinsiyet ve hastalık süresi dağılımları .....	26
Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaçlar, steroid ve tiroid ilaç kullanımları, tiroid hastalığı varlığı ve tiroid operasyonlarının dağılımı .....	26
Tablo 11. Hastaların tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımı .....	27
Tablo 12. Hastaların Tiroid USG ve guatr var olma bulgularının dağılımı .....	27
Tablo 13. Hastaların CRP, ESH, RF, Anti-CCP, ANA, AMA ve Anti Tg verilerinin incelenmesi.....	27
Tablo 14. Hastaların anti tiroglobulin, TSH, ST4, ST3, AST, ALT, BUN, Kreatin, WBC, Hgb, Plt ve D vitamini değerlerinin incelenmesi .....	28
Tablo 15. Kullanılan ilaç, steroid kullanımı, tiroid ilaç kullanımı, tiroid hastalığı ve tiroid operasyon bulgularının gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması .....	29
Tablo 16. Hastaların CRP, ESH, RF, Ant-Ccp, ANA, Anti-TPO, Anti-Tg bulgularının gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması .....	29
Tablo 17. Hastaların DAS 28 CRP, DAS 28 ESR ve HAQ değerlerinin gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması .....	30
Tablo 18. Hastaların Anti-Tg, TSH, ST4, ST3, AST, ALT, BUN, Kreatin, WBC, Hgb, Plt, hassas ve şiş eklem sayısı ile D vitamini bulgularının gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması.....	32
Tablo 19. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan hastaların Ant-CCP değerleri ile RF bulguları arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması .....	32
Tablo 20. Hastaların TSH değerleri ile RF, Anti-CCP, tiroid USG ve steroid kullanımı bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	33
Tablo 21. Levotiroksin kullanımının gruplarda hastalık aktivitesine etkisinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 22. OİTH olan ve olmayan gruplarda hastalık aktivitesi karşılaştırılması .....	34
Tablo 23. Anti-CCP/RF ile Anti-TPO ve Anti-Tg antikor ilişkisinin incelenmesi .....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1. RA'da sistemik tutulumu gösteren şematik şekil..... 7  
Şekil 2. Hastaların DAS 28 CRP bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi ..... 30  
Şekil 3. Hastaların DAS 28 ESR bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi..... 31  
Şekil 4. Hastaların HAQ skoru bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi ..... 31

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatizma Derneği (American College of Rheumatology)
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Siklik Sitrülünlenmiş Protein Antikorları
<b>Anti-IL-1</b>	: Anti-interlökin-1
<b>Anti-MCV</b>	: Anti-Mutated Citrullinated Vimentin
<b>Anti-Tg</b>	: Anti-tiroglobulin
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-tiroid Peroksidaz
<b>APS</b>	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom
<b>bDMARD</b>	: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
<b>DAS</b>	: Disease Activity Score (Hastalık Aktivite Skoru)
<b>DIF</b>	: Distal İnterfalangealler
<b>DMARD</b>	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virüsü
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
<b>GH</b>	: Graves Hastalığı
<b>HAQ</b>	: Health Assessment Questionnaire (Sağlık Değerlendirme Anketi)
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijen (Human leukocyte antigen)
<b>HT</b>	: Hashimoto Tiroiditi
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>KMK</b>	: Karpometakarpal
<b>LT4</b>	: Levotiroksin
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal
<b>MMP-3</b>	: Matriks Protein 3
<b>MTF</b>	: Metatarsofalangeal
<b>MTP</b>	: Metatarsofalangeal
<b>MTX</b>	: Metotreksat

<b>NSAİİ</b>	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>OİTH</b>	: Otoimmün Tiroid Hastalığı
<b>PIF</b>	: Proksimal İnter Falangeal
<b>PTPN22</b>	: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (Reseptör Olmayan Tip 22 Protein Tirozin Fosfataz)
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>sDMARD</b>	: Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SSZ</b>	: Sülfasalazin
<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>T3</b>	: Triiodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TCR</b>	: T Cell Reseptör
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>TİİAB</b>	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
<b>TPO</b>	: Tiroid Peroksidaz
<b>TRAB</b>	: Tiroid Reseptör Antikoru
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TSH-R</b>	: TSH Reseptörü
<b>TSHRAb</b>	: TSH Reseptör Antikoru
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## ÖZET

### Romatoid Artritli Hastalarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı ve Kliniğe Etkisi

**Amaç:** Romatoid Artrit(RA) etiyolojisi bilinmeyen, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformatelere yol açabilen kronik, sistemik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Hem adaptif hem de doğal immün yanıtları bu hastalığın ilerlemesinde rol oynar. Otoimmün elementlerin, tiroid otoimmünitesi ve RA'nın ortak özellikleri olabileceği göz önüne alındığında, her iki hastalığın da bazı hastalarda birlikte bulunabileceği muhtemeldir. Amacımız kliniğimizde takip ettiğimiz, polikliniğe gelen RA'lı hastalarda otoimmün tiroiditin sıklığına ve kliniğe etkisine bakmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubuna Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli olan, Uluslararası Çalışma Grubu'nun Romatoid Artrit hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve rastgele seçilen 150 Romatoid artrit hastası dahil edildi. Hasta yaşı, hastalık süresi, tiroid hastalığı varlığı, kullandığı ilaçlar, aktivite kriteri (DAS28), laboratuvar bulguları (Hemogram, ESH, CRP, RF, ANTİ-CCP, ANA, TSH, ST4, ST3, Anti-TPO, Anti-Tg) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ= Health Assessment Questionnaire) gibi verileri içeren bir Hasta Takip Formu düzenlenerek, çalışmaya alınan tüm bireyler için doldurulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalara Nükleer Tıp A.B.D tarafından Tiroid USG yapılıp, katılımcıların tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, vaskülaritesi ve nodül varlığı değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmamızda RA'lı hastalarımızın % 81,3 (n: 122)'ünü ve otoimmün tiroid hastalığı olanlarında %93,3 (n:14)'ünü kadınlar oluşturuyordu. 150 RA'lı hastamızda diğer çalışmalara benzer şekilde Anti-TPO (% 20,7, n: 31) ve Anti Tg (% 12, n: 18) sıklığı artmıştı. Çalışmamızda RA'lı hastalarda otoimmün tiroidit sıklığı %10 (n:15) saptandı. Anti-CCP ile Anti-TPO ve Anti-Tg arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Bizim çalışmamızda OİTH tanılı hastalarda, olmayanlara göre DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ skoru yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05). Bu sonuçlar RA aktivitesinin, tiroid otoantikor varlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda levotiroksin kullanımının hastalık aktivitesine herhangi bir etkisi gözlenmedi.

**Sonuç:** RA ve OİTH'nin birlikteliği sıktır ve bu nedenle RA'lı hastalar, tiroid hastalığı açısından dikkatli takip edilmelidir. Sonuçlarımız OİTH birlikteliğinin RA hastalık aktivitesini arttırabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu RA hastalarının klinik değerlendirmesinde faydalı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, otoimmün tiroid hastalığı, sıklık, DAS 28

## ABSTRACT

### Frequency of Autoimmune Thyroiditis In Patients With Rheumatoid Arthritis And Its Effect On The Clinic

**Object:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, systemic, immune-mediated inflammatory disease of unknown etiology that can lead to erosion and deformities in the joints and related tissues. Both adaptive and natural immune responses play a role in the progression of this disease. It can be considered that autoimmune elements may have common features of thyroid autoimmunity and RA, both of its two diseases can likely coexist. We aimed to look at the frequency and effect of autoimmune thyroiditis in RA patients who come to the outpatient clinic.

**Material and Method:** The study group included 150 randomly selected patients who were followed up at the Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, and met the criteria of the International Working Group's Classification of Rheumatoid Arthritis. Patient age, disease duration, presence of thyroid disease, medications, activity criteria (DAS28), laboratory findings (Hemogram, ESH, CRP, RF, ANTI-CCP, ANA, TSH, FT4, FT3, Anti-TPO, Anti-Tg) and a Patient Tracking Form which contains the Health Assessment Questionnaire data. Thyroid USG was performed by Nuclear Medicine U.S.A., and thyroid gland size, parenchymal echogenicity, vascularity, and presence of nodules were evaluated. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 package program was used for statistical analysis of the data. The statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

**Results:** In our study, 81.3% (n: 122) of our RA patients and 93.3% (n: 14) of those with autoimmune thyroid disease were women. Similar to other studies, our 150 RA patients had increased frequency of Anti-TPO (20.7%, n: 31) and Anti Tg (12%, n: 18). In our study, the frequency of autoimmune thyroiditis in RA patients was 10% (n: 15). There was no significant relationship between Anti-CCP and Anti-TPO and Anti-Tg ( $p > 0.05$ ). In our study, the height of DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ scores were found to be statistically significant in patients diagnosed with OITH ( $p < 0.05$ ). These results suggest that RA activity may be associated with the presence of thyroid autoantibodies. In our study, no effect of levothyroxine use on disease activity was observed.

**Conclusion:** There is a common association between RA and OITH, and therefore patients with RA should be carefully monitored for thyroid disease. Our results suggest that OITH association may increase RA disease activity. This finding may be useful in the clinical evaluation of RA patients.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease, frequency, DAS 28

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) toplumun yaklaşık olarak %1'ini etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır ve sistemik otoimmün hastalıkların en sık görülen iltihabi eklem hastalığıdır. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak üç kat daha fazla sıklıkla görülmektedir. Simetrik bir şekilde periferik sinoviyal eklemleri tutmakla birlikte eklem dışı sistemleri de etkiler. Hastalık sürecinin patolojisi sıklıkla eklem kıkırdağının tahrip olmasına yol açar. Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen otoimmün hastalıkların birçoğunda olduğu gibi RA etiyojisinde de multifaktöriyel (çevresel, genetik vs.) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. En sık dördüncü ve beşinci dekadlarda görülmekte, hastaların % 80'inde 35-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup>

Otoimmün hastalıklar tüm dünyada giderek daha sık gözlenmektedir. Otoimmün hastalıklar içinde en sık etkilenen organ tiroiddir. Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroglobülin, TSH reseptör ve tiroid peroksidaz ( TPO ) gibi tiroid karşıtı antikörlerin varlığı ile karakterize organa özgü otoimmün bozukluklardır. Uygun çevresel faktörlerin varlığında genetik olarak duyarlılığı olan bireylerde bu hastalıklar gelişebilir. Tiroid dokusunda bu hastalıklarda patolojik olarak lenfosit infiltrasyonu gözlenir.<sup>2</sup>

Romatolojik ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir, bunlardan en yaygın olanı romatoid artrit ve otoimmün tiroid hastalığı birlikteliğidir. Önceki çalışmalar, otoimmün tiroid hastalığı (OİTH), organa özgü otoimmün hastalık ve RA arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu ilişki RA hastalarında OİTH prevalansındaki değişkenlik nedeniyle tartışmalıdır. Bu iki hastalığın ilişkisi benzer patojenik mekanizmalar ve genetik yatkınlık nedeniyledir.<sup>3,4</sup> Yapılan bazı çalışmalarda tiroid otoantikörleri ile RA hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmuştur. Ancak bu konuda literatürde yeterli çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı OİTH ile RA arasında ilişki olup olmadığını, varsa kliniğine etkisini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit (RA)

#### 2.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformitelere yol açabilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem dışı sistemleri de etkileyebilen RA'nın primer hedefi periferik sinovyal eklemleri simetrik olarak tutmaktır. Etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini anlamlı olarak bozmaktadır.<sup>5</sup>

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit popülasyonun yaklaşık % 0.24 ile % 1'ini etkiler ve kadınlarda erkeklere kıyasla iki-üç kat daha yaygın görülmektedir.<sup>6</sup> Amerika Birleşik Devletleri ve kuzey Avrupa ülkelerinde RA prevalansı genellikle % 0,5 ile % 1 arasındadır. Asya ülkelerinde RA prevalansı % 0,2 - % 0,3 arasında daha düşük olarak bulunmuştur. ABD ve kuzey Avrupa ülkelerinde yıllık RA insidansının 100.000 kişi başına yaklaşık 40 olduğu tahmin edilmektedir. RA'nın epidemiyolojik çalışmalarının çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde veya Kuzey Avrupa toplumlarında yapılmıştır. Bu nedenle RA'nın epidemiyolojik tahminleri ve risk faktörlerinin tanımlanması büyük ölçüde bu popülasyonlardan gelir. Yaşam boyu RA gelişme riski kadınlarda yüzde 3,6 ve erkeklerde yüzde 1,7'dir.<sup>7-9</sup>

#### 2.1.3. Etiyopatogenez

RA kronik inflamatuvar bir artrit olup etiopatogenezini hala tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik, çevresel, hormonal faktörler ve enfeksiyonlar rol alır.<sup>10</sup>

##### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

Genetik hem RA gelişim riski hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik etkinin yaklaşık %30-50'sinden sorumlu tutulan, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) MHC Klas II molekülleridir. HLA DRB1'in kodladığı

ortak epitop en önemlisidir. Ortak epitopun RA'daki genetik zemine sebep olduğu düşünülür. Bu epitopu taşıyan bireylerin taşımayanlara oranla daha ciddi RA bulguları ve daha fazla eklem dışı bulgulara sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>11</sup> Diğer önemli genetik yük, T hücre sinyalizasyonunda görevli PTPN22 genindedir. PTPN22'nin varyant allelinin RA'yı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>12</sup> Genetik unsurlar erozyon ve nodül gelişimiyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

#### **2.1.3.2. Çevresel Faktörler**

Sigara içiciliği seropozitif RA gelişimi için suçlanan en önemli çevresel risk faktörüdür. 370.000 kadını içeren bir kohort çalışmada 25 adet/gün(en az) sigara içen kadınların 20 yıl sonra RA gelişiminde hiç içmeyenlere göre 1,4 rölatif risk artışı olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup> Bakteriyel ve viral enfeksiyöz ajanlar, obezite, beslenme ve hormonal faktörlerin de hastalık üzerinde etkili olduğu yayınlar vardır.<sup>14</sup>

#### **2.1.3.3. Hormonal ve Üreme ile İlgili Faktörler**

Östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle RA kadınlarda 2-3 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir. Östrojen T supresör hücrelerini inhibe ederken, T helper hücre fonksiyonlarını artırır.<sup>15</sup> Sinoviyal hücrelerde ve bellek T hücrelerinde östrojen reseptörleri bulunur ve polimorfizmi hastalıkla ilişkilidir.<sup>16</sup> Nulliparite ile RA riski artar. Gebelik süresince de semptomların azalmakta olduğu, doğumu takiben ise semptomların tekrar arttığı saptanmıştır.<sup>17</sup>

#### **2.1.3.4. Enfeksiyonlar**

Mukozal alanların disbiyozu - Periodontal, bağırsak ve distal hava yolu mikrobiyal disbiyozu RA hastalarında kontrollerden daha sık görülür.<sup>18,19</sup> Global dysbiosis (yani, normal bakteri florasının bozulması) belirli bireysel patojenlerden daha tutarlı bir risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da, RA'da birkaç aday bakteriyel patojen rapor edilmiştir. Bakteriyel olarak *Mycoplasma pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* türleri patogeneizde suçlanmaktadır. Viral ajanlardan en sık EBV ile ilgili çalışmalar vardır. Bir EBV proteininde ortak epitop benzeri aminoasit diziliminin bulunması moleküler benzerlik yolu ile bu virüslerin RA gelişiminde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.<sup>20</sup>

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

RA öncelikle sinoviyal eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuvar poliartritle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Artrit tipik olarak simetrik ve genellikle kontrol edilmezse kıkırdak ve kemiğin erozyonu nedeniyle eklemlerin tahrip olmasına ve eklem deformitelerine neden olur. Hastaların büyük çoğunluğunda birkaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde başlar. Hastalık genel olarak halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, subfebril ateş gibi konstitüsyonel semptomlar sonrasında artralji, sabah tutukluğu gibi kas-iskelet yakınmaları ile başlar. Bu prodrom dönemi haftalar veya aylar sürebilir ve çoğu kez tanınmaz ve tanının gecikmesine neden olur. Spesifik belirtiler genellikle kademeli olarak ortaya çıkar ve özellikle el eklemleri, el bileği, diz ve ayak eklemleri olmak üzere birçok eklem simetrik tarzda etkilenir. Sabah tutukluğu 1 saatten uzun sürer ve inflamatuvar artrit değişmeyen bulgudur. Hastaların üçte birinde başlangıçta yakınmalar bir veya birkaç eklemle sınırlı olabilir. Bazı hastalarda eklem tutulum paterni asimetrik kalabilirken simetrik patern daha tipiktir.<sup>21,22</sup>

##### **2.1.4.1. Eklem Bulguları**

RA'da hastalık genellikle sinsi başlar. RA tüm diartrodiyal (oynar) eklemleri tutabilmekle beraber en sık olarak MKF ve PIF eklemleri, interfalangeal eklemleri, el bilekleri ve ayak parmaklarının metatarsofalangeal (MTF) eklemlerini tutar. Dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler gibi üst ve alt ekstremitelerin diğer sinoviyal eklemleri de sıklıkla etkilenmektedir. Distal interfalangeal eklemler nadiren etkilenir.<sup>23</sup> Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu inflamatuvar artrit önemli bir özelliğidir. Bununla birlikte inflamatuvar olmayan artritlerde de sıklıkla görülebileceğinden sabah katılığı varlığı kronik inflamatuvar ve non-inflamatuvar artritleri çok güvenilir bir şekilde ayırt edemeyebilir. Hastaların büyük kısmında, halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yapısal yakınmalar vardır. Sinovyal inflamasyon klinik olarak; şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına neden olur. Özellikle diz gibi büyük eklemlerde fizik muayenede ısı artışı sık görülürken, eritem nadirdir. Ağrı başlangıçta, çok sayıda ağrı lifi içeren ve bu nedenle gerilmeye veya genişlemeye belirgin duyarlı olan, eklem kapsülünden kaynaklanır. Sinovyal sıvı artışı, sinovyal hipertrofi ve eklem kapsülünün kalınlaşması eklem şişliğine neden olur. Başlangıçta hareketler ağrı ile kısıtlanır. Eklem hacmini artırmak ve kapsüldeki gerilimi azaltmak için etkilenen eklem genellikle

fleksiyonda tutulur. Daha sonra fibroz veya kemik ankiloz ya da yumuşak doku kontraktürleri kalıcı deformitelere yol açar. El bileği sinoviti RA'nın hemen değişmez bir bulgusudur ve hareket kısıtlılığı, deformite veya median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) yol açar.<sup>24</sup> Dirsek eklemi sinoviti, hastalığın erken döneminde de gelişebilen fleksiyon kontraktürü ile sonuçlanabilir. Dizde kronik efüzyon, sinovyal hipertrofi ve bağlarda gevşeklik sıktır. Diz arkasında ağrı ve şişlik, sinovyal inflamasyonun popliteal alana yayılımı (Baker kisti) nedeniyle olabilir.<sup>25</sup> Ayak, ayak bileği ve subtalar eklemlerde artrit, gezinirken şiddetli ağrı ve aynı zamanda çok sayıda deformite oluşturabilir. Aksiyal tutulum genellikle üst servikal omurga ile sınırlıdır. Lumbar omurga etkilenmez ve bel ağrısı romatoid inflamasyona yorumlanmaz. Bazen üst servikal omurgada sinovyal eklemler ve bursalarda inflamasyon atlantoaksiyal sublüksasyona neden olur. Bu hastalar genellikle başın arkasında ağrı ile başvurur ve nadiren omurilik basısıyla sonuçlanabilir. Uzun süre sebat eden efüzyon ve inflamasyon, eklemleri destekleyen yumuşak dokularda gevşeklik, ligament, tendon, eklem kapsülü hasarı, kıkırdak yıkımı ve kas zayıflığı gibi pek çok patolojik eklem değişikliği gelişir. Eldeki tipik değişiklikler arasında;

1. Sıklıkla proksimal falanksların palmar sublüksasyonu ("Z" deformitesi) ile birlikte olan parmakların ulnar deviasyonu ve el bileği radyal deviasyonu,
2. Proksimal interfalangeal eklemlerde hiperekstansiyon ve bunu dengelemek için distal interfalangeal eklemlerde fleksiyon (kuğu boynu deformitesi),
3. Proksimal interfalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürü ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon (düğme iliği; boutonniere deformitesi) ve
4. Birinci interfalangeal eklemlerde hiperekstansiyon ile bunun sonucunda baş parmak hareketlerinin ve sıkıştırmasının kaybı sayılabilir.

Ayakta da; arka ayağın eversiyonu (subtalar eklemlerden), metatars başlarında plantar sublüksasyon, ön ayağın genişlemesi, halluks valgus ile ayak parmaklarının lateral deviasyon ve dorsal sublüksasyonu gibi tipik eklem değişiklikleri gelişebilir. Dirsek, subkutan romatoid nodüllerin en sık görüldüğü yerdir. Bunlar, teşhis ve prognostik önemleri açısından daima aranmalı ve hissedilmelidir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır, genelde sadece 1. ve 2. Servikal vertebraları tutar.<sup>21</sup>

#### 2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular

RA'lı hastaların %40'ında hastalık süresince herhangi bir zamanda, eklem dışı bulgular ortaya çıkabilir.<sup>26</sup> Sistemik, ekstraartiküler hastalık için risk faktörleri arasında yaş, romatoid faktör (RF), anti-sitrüline peptit antikorları (Anti-CCP), HLA-DRB1 alellerinin varlığı ve sigara kullanımı bulunur.<sup>27,28</sup> RA'da ekstraartiküler tutulum, hastalığın şiddetinin artması, genel morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir.<sup>29,30</sup> RA'nın eklem dışı tutulumunun en sık formu subkutanöz nodüllerdir. Nodüller ağrısız, birkaç mm'den bir kaç cm'ye kadar değişen boyutta ve sıklıkla eklem çevresi yapılarında, alttaki periosta yapışık ve sert kıvamda şişliklerdir. Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sıklıkla görülür. Romatoid nodüller başta akciğer, skleralar olmak üzere birçok organda da görülebilirler.<sup>21,31</sup> Diğer eklem dışı bulgulardan inflamatuvar zeminde gelişen anemi, trombositoz, splenomegali ve lökopeniyle birlikte olan Felty sendromu, genellikle uzun süren hastalık, eklem erozyonları ve yüksek titre RF pozitifliği ile birlikte görülür.<sup>32</sup>

RA'nın geç dönem bulgusu olan Romatoid vaskülit şiddetli romatoid artrit ve yüksek titrede romatoid faktörü olan hastalarda görülür ve hemen hemen tüm organ sistemlerini etkiler. Polinoropati, mononöritis multipleks, cilt ulserleri, cilt nekrozu, parmak gangreni ve iç organlarda infarktuse neden olur.<sup>21</sup>

Pulmoner tutulum kendisini plevral effüzyon, nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı şeklinde gösterir. İnterstisyel akciğer hastalığı, romatoid hastalığın en sık görülen akciğer bulgusudur.<sup>33</sup>

RA'da görülen nörolojik belirtiler 4'e ayrılabilir:

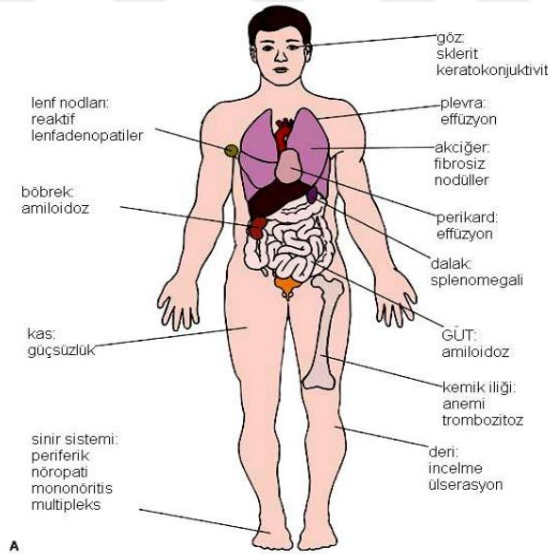
- Servikal vertebra tutulumu,
- tuzak nöropatisi,
- periferik nöropati,
- vaskülitte bağlı vazo vazorumların tutulumu sonucu gelişen mononöritis multipleks.

*Mononöritis multipleks periferik sinirin ani ve ağrılı tutulumudur.* RA'da karpal tünel sendromu (el bileğinde median sinir) ve tarsal tünel sendromu (ayak bileğinde anterior tibial sinir) gibi periferik sinir sıkışması sendromları yaygındır.<sup>34</sup>

Göz tutulumu hastalığın geç dönemlerinde en sık keratokonjonktivitis sicca şeklinde görülmektedir. RA'lı %15-20 hastada eşlik eden keratokonjonktivitis sicca ile birlikte Sjogren sendromu gelişebilir.<sup>21</sup>

Romatoid artritın böbrek üzerindeki doğrudan etkileri nadirdir, bazı hastalarda hafif seyirli bir membranöz glomerülonefrit görülebilirse de asıl böbrek bozuklukları kronik RA'nın bir komplikasyonu olan sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan nonsteroidler - analjezikler ile siklosporin A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir.<sup>35,36</sup> Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda glomerülonefrit gelişen nadir raporlar vardır.<sup>37</sup>

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar RA'da, normal popülasyona göre daha sık görülür. Kalp tutulumu en sık perikardit şeklindedir. Genellikle asemptomatiktir ve hastalık süresi ile ilişkisizdir. RA' da osteoporoz düşük dozda kortikosteroid kullanımında ve hastalığın erken dönemlerinde bile gözlenebilir.<sup>21</sup>



Şekil 1. RA'da sistemik tutulumu gösteren şematiği<sup>38</sup>

### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

RA gibi otoimmün hastalıklar genellikle otoantikörlerin varlığı ile karakterizedir. RA'lı hastaların %85'inde romatoid faktör olarak adlandırılan bir otoantikör bulunur. RF, IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan otoantikördür. Hastalığa spesifik değildir ve diğer romatolojik hastalıklar (SLE, sistemik skleroz), kronik bakteriyel infeksiyonlar (subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifilis), viral

infeksiyonlar (sitomegalovirüs, rubella), kronik karaciğer hastalıkları, sarkoidoz gibi hastalıklarda ve ilerleyen yaş ile artan bir sıklıkta olmak üzere normal sağlıklı kişilerde de tespit edilebilir. RF pozitif RA hastaları, RF negatif olanlara göre daha agresif, eroziv eklem hastalığı ve eklem dışı bulgular gösterir.<sup>39</sup> Anti-CCP, RA için daha spesifiktir ve hastalık patogenezinde rol oynayabilir.<sup>40</sup> RA tanısında Anti-CCP %90 duyarlılık ve %93-98 özgüllüğe sahiptir ve eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>41</sup> RA'lı kişilerin yaklaşık yüzde 50 ile 80'inde RF, Anti-CCP veya her ikisi bulunur.<sup>42</sup> RA hastalarının yaklaşık %15'i hem RF hem de anti-CCP için negatiftir (seronegatif). RA, anti-SSA, anti-SSB, antinükleer antikorlar (~% 30) ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar, özellikle perinükleer tip (~% 30) dahil olmak üzere diğer birçok otoantikor pozitif saptanabilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) RA'lı hastaların tanı ve takibinde yararlı parametrelerdir. Akut Faz Reaktanları'ndan ESH genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artar ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. CRP ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha erken ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar görülebilir.<sup>43</sup>

**Tablo 1. RA'da kullanılan Laboratuvar belirteçleri<sup>44</sup>**

<b>ESH VE CRP</b>	Akut-kronik inflamasyon
<b>RF</b>	Ağır hastalık, hızlı erozyon, Romatoid nodül, vaskulit, TNF blokörlerine yanıt
<b>Anti-CCP</b>	Sinovial hücre tarafından üretilir. Erken tanı, radyolojik ilerleyişi gösterir, klinik izlem ve prognozda kullanılır.
<b>ANTI-MCV</b>	Erken RA da kötü radyolojik prognoz açısından Anti-CCP den üstün?
<b>MMP-3</b>	Hücreler arası matriks proteinini yıkıma uğratar.
<b>ANTI-IL-1</b>	Proinflamatuvar
<b>ANTI-IL-1, HLA-DR4</b>	Kötü Prognoz
<b>Trombositoz, Anemi, Lökositoz</b>	
<b>Fibrinojen</b>	
<b>Serum komplemanları</b>	

### 2.1.6. Tanı

RA tanısı büyük ölçüde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerine ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. RA klinik teşhisine yardımcı olabilmek için 1987'de Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından bazı sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

**Tablo 2. 1987 ACR Revize RA tanı kriterleri<sup>45</sup>**

<b>Kriterler</b>	<b>Tanımlamalar</b>
1. Sabah sertliği	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah sertliği
2. 3 $\geq$ eklem bölgesinde artrit	Doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliğinin ya da eklem sıvısının eşlik ettiği en az 3 eklem bölgesinde; olası 14 nokta (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemleri
3. El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda
4. Simetrik artrit	Vücudun her iki tarafındaki eklemlerin eş zamanlı tutulumu (PIP, MCP ya da MTP" nin tutulumu tam simetri olmadan kabul edilebilir.)
5. Serum RF	Anormal düzeylerde pozitif olması
6.Radyografik değişiklikler	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni.
7. Romatoid nodüller	Kemiksi çıkıntılarda ya da ekstansör yüzeylerde ya da jukstaartiküler bölgelerde doktor tarafından gözlemlenen subkutan nodüller

RA tanısı için sayılan kriterlerden en az 4'ünün bulunması ve en az 6 hafta ilk 4 kriterin mevcut olması gerekir.<sup>46</sup>

1987 ACR tanı kriterlerine RA tanısı konulduğu anda hastaların bir kısmında radyolojik eklem erozyonları çoktan başlamış ve tedavide istenen düzeye ulaşmamızda önemli bir engel olmuştur. Bu nedenle erken tanı, tedaviye erken başlanması ve komplikasyonların önlenmesi için 1987 ACR kriterlerine göre hastalığın daha erken bir aşamasında tespit edilecek özelliklere odaklanan 2010 ACR/EULAR A tanı kriterleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, 1987 ACR klasifikasyon kriterlerine göre sınıflandırılmamış veya erken artrit olarak tanı almış hastaların yaklaşık üçte biri 2010 ACR/EULAR tanı kriterleri baz alındığında RA tanısı almıştır.<sup>47</sup> Bu yeni tanı kriterlerinin uygulanabilmesi için klinik olarak en az bir eklemde sinovit olması (DIF, 1. KMK ve 1. MTP eklem haricindeki tüm eklemler) ve sinovitin başka bir hastalıkla daha iyi açıklanamaması gerekir.

**Tablo 3. ACR/EULAR (European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizma Birliği) 2010 RA tanı kriterleri<sup>48</sup>**

<b>A. EKLEM TUTULUMU</b>	<b>Skor</b>
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok)	2
4- 10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok)	3
>10 eklem (en az 1'i küçük eklem)	5
<b>B. SEROLOJİ</b>	
Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
Düşük pozitif RF veya pozitif anti-CCP	2
Yüksek pozitif RF veya pozitif anti-CCP	3

**Tablo 3'ün devamı**

<b>C. AKUT FAZ REAKTANLARI</b>	Normal ESH ve CRP	0
	Anormal ESH veya CRP	1
<b>D. SEMPTOMLARIN SÜRESİ</b>	6 haftadan az	0
	6 haftadan fazla	1

A-D kategorileri değerlendirilerek skorlar toplanır ve kesin RA tanısı için skor toplamı  $\geq 6$  olmalıdır.<sup>49</sup>

### **2.1.7. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi**

RA tedavisinde temel hedef, inflamasyonu baskılayarak remisyonun sağlanması veya mümkün olan en düşük hastalık aktivitesinin yakalanmasıdır. RA'da saptanan hastalık aktivitesi, hastanın takip ve ilaçlara yanıtının değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Remisyon; herhangi bir aktif hastalık belirtisinin olmaması durumunu ifade eder ve birtakım klinik ve laboratuvar parametrelerden oluşmaktadır. Bu parametreler kullanılarak bir takım hastalık aktivitesi ölçüm indeksleri (DAS, DAS 28, CDAI, SDAI, RAPID3) tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra hastaların tedaviye yanıtını ölçmede kullanılan ACR20/50/70 gibi indeksler mevcuttur.<sup>50</sup> Bu indeksler şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirimi, hasta ve doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirimi, akut faz yanıtı (ESH, CRP), sabah sertliğinin süresi, yorgunluk ve fonksiyonel değerlendirme (HAQ skoru) gibi parametreleri içerir. RA tanılı hastaların hedef kontrol seviyesine (remisyon veya düşük hastalık aktivitesi) gelip gelmediğini gösteren ve tedaviye yanıtını anlamamıza yardımcı; RF/anti-CCP seviyeleri, hastalık aktivite indeksleri, akut faz göstergeleri (ESH, CRP) ve radyolojik eklem hasarı gibi birtakım prognostik parametreler vardır. Bu parametrelerin yüksekliği durumunda hastalığın daha agresif bir süreç izlediği ve tedaviye yeterli yanıtın alınmadığı gösterilmiştir. RA'lı hastalarda tedavi stratejilerini daha sağlıklı belirleyebilmek için hastanın iyilik halini ifade etmesinin yanında özellikle DAS 28 ve fonksiyonelliği değerlendiren HAQ skorları dikkate alınmalıdır. Güncel yaklaşımda RF, anti-CCP, ESH ve CRP gibi parametreler, hastalığın şiddetini ve tedavinin etkinliğini anlamamızda yardımcı olsalar da, bu parametrelerin (anti-CCP, RF) her hastada mevcut olmaması nedeniyle, hastanın klinik cevabını değerlendirmede, klinik fonksiyonel parametreleri göz önünde bulundurmak daha mantıklı gözükmektedir.

DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru) hassas eklem, şiş eklem, hastanın son 1 haftalık zaman sürecinde hastalık ile ilgili olarak değerlendirdiği 0-100 arasındaki genel sağlık durumu ve CRP, ESH gibi parametreleri kullanarak hastalık aktivitesini gösteren ve sık kullanılan bir skora yöntemidir. Yüksek hastalık aktivitesi DAS28 > 5.1, orta hastalık aktivitesi DAS28 3.2 ile 5.1 arasında, düşük hastalık aktivitesi 2.6 ile 3.2 aralığında, <2.6 remisyona olarak kabul edilmektedir.<sup>51</sup>

### 2.1.8. Tedavi

RA tedavisi ağrının hafifletilmesi, eklem hasarının önlenmesi, bireyin fonksiyonlarının sürdürülmesi ve sistemik tutulumun kontrolü amacı ile inflamatuvar veya immünolojik sürecin nonspesifik baskılanmasına yöneliktir. RA kronik seyirlidir. Tedavi girişimlerinin hiçbiri küratif değildir. Mevcut ilaçlar ve tedavi stratejileri ile önemli oranda hastada tam remisyona sağlamak mümkündür. Tanı konduğu anda tedavi verilmelidir. Prognozu ve klinik seyri hastadan hastaya farklılık gösterdiği için, tedavi programı her hasta için ayrı olarak planlanmalıdır. Tedavide ilk adım olarak hasta hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun olduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler başlanmalıdır. Eklem inflamasyonunu artırmaksızın kas gücü ve eklem hareketliliğini sürdürmeye yönelik egzersizler de tedavi programının önemli bir bölümüdür.

**Tablo 4. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar**

---

1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
2. Kortikosteroidler
3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'ler)
3.1. Hidroksiklorokin
3.2. Sülfasalazin
3.3. Altın tuzları
3.4. D-penisilamin
3.5. İmmüno-supresifler
3.5.1. Azatiopürin
3.5.2. Siklofosfamid
3.5.3. Metotreksat
3.5.4. Leflunomid
3.6. Biyolojik ajanlar
3.6.1. TNF - $\alpha$ blokerleri (infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol)
3.6.2. Anakinra
3.6.3. Abatasept
3.6.4. Rituksimab
3.6.5. Tocilizumab

---

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar; 1. NSAİİ, 2. kortikosteroidler ve 3. DMARD'lardır.<sup>52</sup>

### **2.1.8.1. Nonfarmakolojik ve Önleyici Tedavi**

İlk yapılması gereken hastanın eğitimidir. Hastalığın özellikleri, hastalık aktivitesi, kullanılacak ilaçların etkileri ve yan etkileri, kronik hastalıkla yaşama zorunluluğu gibi konularda bilgilendirilmelidir. Bu bilgilere sahip bir hastanın tedavi uyumu daha yüksek olur. İnflamasyonlu eklemlerde eklem içi basınç artar. Hareket ve kasılmayla bu basınç daha da artar ve eklem hasarı ilerler. Bu nedenle RA'lı hastaların özellikle akut döneminde yatak istirahati ve eklemlere lokal istirahat önerilir.<sup>53</sup> Eklem inflamasyonunu artırmaksızın kas gücü ve eklem hareketinin devamını sağlayıcı egzersizler de verilmelidir ve hastalar düzenli aerobik egzersize yönlendirilmelidir. RA'lı hastalarda kalp krizi, inme, koroner arter hastalığı gelişme riski daha yüksek olduğundan RA'lı tüm hastalar için fiziksel ve mesleki terapi, beslenme ve diyet danışmanlığı, sigara bırakma ve lipit kontrolü dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yönelik müdahaleler yapılmalıdır. RA kemik yoğunluğunda azalmaya neden olur ve bu da osteoporozu yol açabilir. Bu nedenle osteoporozun tanınması ve tedavisi yapılmalıdır. İmmünespresif tedavilerin enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için uygun aşılarda yapılmalıdır.

### **2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi**

RA tedavisinde erken tanı ile birlikte erken tedavinin de başlanması en önemli noktadır. Erken tedaviye başlanan hastalarda, hastalık aktivitesinin ve seyrinin daha iyi kontrol edilebildiği anlaşılmaktadır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçları NSAİİ'ler, kortikosteroidler, DMARD'lar olarak özetlemek mümkündür. Tedavi bu ilaçların bir arada kullanılmasından ibarettir. Hastalık aktivitesine bağlı olarak Aktif RA'lı hastalarda, bir NSAİİ veya glukokortikoid ile anti-inflamatuar tedavi başlatılır ve genellikle metotreksat (MTX) ile DMARD tedavisi eklenir. DMARD'lar tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Uygun dozda MTX monoterapisi ile üç ile altı ay sonra düşük hastalık aktivitesine ulaşamayan veya remisyona giremeyen hastalarda kombine tedavi

başlanmalıdır.<sup>54</sup> Tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler son yıllarda daha üstün görünmektedir.<sup>55</sup>

#### **2.1.8.2.1. Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar**

NSAİİ'ler siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke ederler ve böylece terapötik etkilerini oluştururlar.<sup>56</sup> Hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkisinden dolayı RA'da sık kullanılan yardımcı tedavi şeklidir. Bu ajanlar lokal inflamatuvar sürecin neden olduğu belirti ve bulguların hızla hafifletilmesinde kullanılırlar. Ancak hastalığın seyrine ve oluşan eklem hasarına etki ettikleri gösterilememiştir.<sup>57</sup> Sedimentasyon ve CRP gibi akut faz yanıtını baskılamazlar. Uzun süreli NSAİİ ilaç kullanımında gastrointestinal toksisite görülebilir. Gastrointestinal yan etkileri minimize etmek için selektif COX-2 inhibitörü kullanımı veya NSAİİ'lerin proton pompa inhibitörü, H2 bloker gibi gastroprotektif ilaçlarla birlikte kullanılması önerilebilir.<sup>58</sup>

#### **2.1.8.2.2. Kortikosteroidler**

Glukokortikoidler, çeşitli mekanizmalar yoluyla hem antiinflamatuvar hem de immünsüpresif etkiler uygular. RA hastaları ile ilgili olanlar şunlardır:

- Prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu
- Makrofaj fagositozunda, interlökin (IL) -1 sekresyonunda ve dolaşımdaki monosit sayısında azalma
- Kollajenaz ve lizozomal enzimlerin salınmasının inhibisyonu

Aktif RA'lı hastalarda düşük doz oral ( $\leq 7.5$  mg/gün prednizolon ve eşdeğeri), lokal intraartiküler steroid ve pulse tedavi (100-1000mg/gün) belirti ve bulguların baskılanmasında çok etkilidir.<sup>59</sup> Remisyon sağlayıcı ilaçların etkileri başlayana kadar hastalık aktivitesini baskırlar. Ayrıca düşük doz glukokortikoidler, metotreksat gibi ilaçların hem anti-inflamatuvar hem de kemik hasarı üzerindeki koruyucu etkisini artırır. Yan etkileri artan doz ve kullanım süresi uzadıkça artabildiğinden mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmaları gerekir.<sup>60</sup>

### 2.1.8.2.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

NSAİİ ve kortikosteroidlerin etkilerinin kısa sürede ortaya çıkmasına rağmen bunların RA seyrini değiştirmede ve doku hasarını önlemede etkileri pek yoktur. Bu durum hastalığın seyrini değiştiren ve doku hasarını önleyen ilaçları daha da önemli kılmıştır. Bunlar DMARD'lar, remisyon sağlayıcı ilaçlar veya uzun etkili ilaçlar olarak adlandırılırlar.<sup>61</sup> DMARD'lar sentetik (sDMARD) ve biyolojik (bDMARD) olarak iki ana gruba ayrılır. sDMARD'lar da kendi içinde konvansiyonel sentetik (csDMARD) ve hedefe yönelik sentetik (tsDMARD) olarak iki gruba ayrılır. bDMARD'lar da kendi içinde biyolojik orijinal (boDMARD) ve biyobenzer (bsDMARD) olarak iki gruba ayrılır.

Bu ilaçların başlıca özellikleri şunlardır:<sup>62,63</sup>

1. Hastalığın seyrini değiştirirler.
2. Akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarında ve sitokinlerde düşme sağlarlar.
3. Hastalık aktivitesini etkin bir şekilde baskırlar. Klinik iyileşmeye ek olarak sıklıkla hastalık aktivitesinin serolojik göstergelerinde de iyileşme görülür ve RF, CRP ve ESH düzeyleri azalır.
4. RA'da eklem şişliği ve hassasiyetini, eklem ağrısını, radyolojik bulguları ve eklem hasarını önler veya yavaşlatırlar.
5. Hepsinin etki mekanizmaları farklıdır. Bu nedenle gereken hastalarda kombine olarak kullanılabilirler.
6. Etkileri yavaş başlar, haftalar veya aylar içinde gecikerek ortaya çıkar ve ilaç kesildikten sonra da bir süre daha devam eder.
7. Hepsinin farklı ve takip gerektiren yan etkileri vardır.<sup>64</sup>

DMARD tedavisinin mümkün olduğunca erken başlatılması hastaların büyük kısmında yapısal hasarı önlemektedir. RA tedavisine DMARD eklerken özellikle MTX en sık tercih edilen DMARD'dır. MTX ya monoterapi olarak ya da diğer csDMARD'larla kombine olarak kullanılacak ilk csDMARD olmalıdır. Monoterapi başlanıp 6. ayda yeterli cevap alınamayan hastalarda diğer sDMARD veya kombinasyona geçilmelidir.

MTX'e kontrendikasyon varlığında veya erken intolerans geliştiğinde Leflunomid veya Sulfasalazin ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Leflunomid

ve sulfasalazin monoterapi olarak veya diğer csDMARD ya da bDMARD'larla kombine olarak kullanılabilir.

#### **2.1.8.2.3.1. Metotreksat**

MTX, hem tek başına hem de diğer DMARD'larla beraber RA tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır. MTX bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, DNA sentezini baskılar ve sitotoksik etki gösterir.<sup>65</sup> Ancak RA'da kullanılan düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) görülen asıl etkisi, anti-inflamatuar etkidir. MTX, hastalık aktivitesini baskılar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır.<sup>66</sup>

#### **2.1.8.2.3.2. Leflunomid**

Leflunomid, mitokondriyal bir enzim olan dihidro-oratat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin sentezini ve t hücre proliferasyonunu engeller. RA tedavisinde önerilen standart dozu 20 mg/gün'dür. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir. RA tedavisinde MTX ve sulfasalazine benzer klinik etkinlik gösterdiği ve radyolojik erozyonların ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>67</sup>

#### **2.1.8.2.3.3. Sulfasalazin**

Bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (5-aminosalisilik asid) birleşmesi ile oluşan sentetik bir ilaçtır. Etkinliği diğer uzun etkili olan metotreksat, d-penisilamin, altın tuzları ve leflunomidin etkinliğine eşdeğerdir. Etkisi genelde bir-iki ay içinde görülmeye başlar. Başlama dozu genellikle günde iki doz oral 500 mg şeklindedir, birer hafta ara ile 500 mg'lık artışla tedrici olarak günde 2-3gr doza kadar çıkarılır. Bu şekilde ilacın neden olduğu gastrointestinal (Gİ) intolerans azalmış olur.<sup>68</sup> Erkeklerde, sperm sayısında ve motilitesindeki azalmaya bağlı geçici infertilite yapabilir.<sup>69</sup>

#### **2.1.8.2.3.4. Antimalaryal İlaçlar**

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta yer alan ilaçlardır. Antiinflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterirler. Antimalaryal ilaçların RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiştir. Bu ilaçlar genellikle hafif veya orta derecede aktif hastalık durumunda verilir. Tedavide günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. İmmüsupresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riski artmaz. İlacın klinik cevabını görmek için tedavide en az 6 ay kullanmak gerekir. En ciddi yan etkisi doza bağımlı olarak gelişen retinopatidir. Bu yüzden Klorokin için 3 ay, hidroksiklorokin için en az 6 ayda bir retina muayenesi istenmelidir.<sup>70,71</sup>

#### **2.1.8.2.3.5. Azatiopürin**

Pürin analogu olan Azatiopürin lenfosit proliferasyonunu baskılayarak immüsupresif etki gösterir. Aynı zamanda nonspesifik anti-inflamatuvar etkisi de vardır. RA'da 1,5-2,5 mg/kg/gün dozlarda, çoğu kez "steroidden sakınma ajanı" olarak tek başına veya kombinasyon olarak kullanılır. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir.<sup>72,73</sup>

#### **2.1.8.2.3.6. Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik ajanlar, inflamasyon basamaklarının spesifik bölgelerini hedefleyen, hücre yüzey belirleyicileri, sitokinler ve adezyon moleküllerine karşı oluşan antikor içeren proteinlerdir. Bunlar TNF alfa antagonisti infliximab, etanercept, adalimumab, sertolizumab ve golimumab, IL-1 antagonisti anakinra, T hücre ko-stimülasyon inhibitörü abatacept, Anti-CD20, B hücresi inhibitörü rituximab, IL-6 reseptör blokeri tosilizumab'dır.<sup>74</sup>

##### **i. TNF- $\alpha$ Blokörleri**

TNF ve TNF reseptörleri RA patogenezi ve inflamatuvar cevabın oluşmasında ve devam etmesinde kritik rol oynayan sitokinlerdir. RA'lı hastaların sinovyumlarında TNF ve TNF reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir.

TNF alfa inhibitörleri, romatoid artrit belirti ve bulgularını geriletmekte, erozyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada, fiziksel

fonksiyonu iyileştirmede etkilidirler. Etkileri hızlı ve dramatiklerdir. Ancak bunlar hastalığın tam remisyonuna neden olmaz ve ilaç kesildikten birkaç hafta sonra çoğu hastada semptomlar tekrarlar.<sup>75</sup>

- **İnfliximab:** İnfliksimab kimerik anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur. RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3-5 mg/kg olup 0, 2, 6. haftalarda ve devam eden 6-8 haftada bir intravenöz olarak uygulanır. MTX ile birlikte veya tek başına kullanılabilir, fakat infliksimaba karşı antikor yapımını engellemek için kombine kullanım önerilmektedir. Yarı ömrü 8-9,5 gündür.<sup>76</sup>

- **Etanercept:** Etanercept, solübl TNF reseptör füzyon proteinidir. TNF-  $\alpha$  molekülünü bağlama ve bu sayede TNF reseptörüne bağlanmayı engelleme özelliği vardır. Yarı ömrü ortalama 102 saattir. Haftada 2 kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg subkütan olarak uygulanır. MTX ile kombine veya monoterapi olarak kullanılabilir.<sup>77</sup>

- **Adalimumab:** Adalimumab tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikorudur. En önemli avantajı daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda subkütan olarak 15 günde bir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte MTX kullanımının olasılıkla ilaç klirensini yavaşlatma yoluyla yanıt süresini uzattığı görülmüştür.<sup>77</sup>

- **Sertolizumab:** Kimyasal olarak polietilen glikole bağlı humanize bir anti-TNF- alfa antikor Fab fragmanıdır. MTX ile birlikte veya tek başına 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulanmaktadır.<sup>78</sup>

- **Golimumab:** IgG1 kappa bölgesine spesifik tamamen insan yapıda TNF-alfa monoklonal antikorudur. Ayda bir 50 mg subkütan enjeksiyon ile uygulanır.<sup>79</sup>

## ii. Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir. RA tedavisinde anti-TNF tedaviden klinik olarak daha az etkilidir fakat kemik kaybının gelişimini geciktirebilir. Anakinra 100 mg/gün dozunda derialtı enjeksiyonla uygulanır.<sup>80</sup>

## iii. Abatacept

Abatacept, CTLA-4 ve immünoglobulin G1'in Fc'sini içeren çözünür bir füzyon proteinidir ve CD28:CD80/86 yolağını engelleyerek T hücre kostimülasyonu bloke

eder. Anti-TNF tedaviye yanıt alınamayan dirençli RA olgularında, tek başına veya MTX ile kombine olarak verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Abatasept 10 mg/kg dozda 0.-15.gün ve sonra ayda bir, 30 dakikadan daha uzun sürede, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.<sup>81</sup>

#### **iv. Rituxumab**

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20' ye karşı geliştirilmiş kimerik bir immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur. CD20-pozitif B hücrelerinde azalmaya neden olur. Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastaların tedavisinde kullanılabilir. TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt varsa kullanılabilir. MTX ve DMARD'larla kombine tedavi veya diğer non-biyolojik DMARD' ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı veya Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastalar için kullanımı önerilmektedir.<sup>82</sup>

#### **v. Tocilizumab**

İnterlökin (IL)-6 reseptör antikoru Tocilizumab, DMARD veya anti-TNF ajanlara yeterli yanıt vermeyen orta ve şiddetli RA'lı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Aylık olarak 4-8 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanır.<sup>83</sup>

#### **2.1.8.2.4. Fizik Tedavi ve Egzersiz**

Hasta ve hasta yakınlarının hastalık, hastalık progresyonu, eklem hasarının önlenmesi hakkında bilgilendirilmesi ve eğitilmesi RA tedavisinin önemli ve bütünüleyici bir parçasıdır. RA'lı hastalarda özellikle akut dönemde yatak istirahati ve eklemlere lokal istirahat önerilir. Ağrıyı azaltmada ilaçlar dışında veya ilaçlara ek olarak sıcak, soğuk, elektroterapi gibi yöntemlerin kullanılabilmesi unutulmamalıdır. Düzenli egzersizler hasarı azaltır, fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirir. RA'da genel olarak 3 tip egzersiz önerilir: fleksibilite ve eklem hareket açıklığı, kas kuvvetlendirme ve aerobik egzersizler. Eklem hareketini tam veya kısmen kısıtlamak, yapısal hasar, fonksiyon kaybı ve sakatlığı önlemek için uygun splint ve ortezlerle desteklenilmesi çok önemlidir.<sup>84</sup>

### 2.1.8.2.5. Cerrahi Tedavi

Şiddetli eklem hasarı olan hastaların yönetiminde cerrahinin rolü vardır. Hedef ağrı ve sakatlığın azaltılmasıdır. Bu tip hastalarda uygulanan cerrahi tedaviler şunlardır: 1- artroskopik veya açık sinovektomiler 2- düzeltici osteotomiler özellikle tibia üst uç osteotomisi 3- artrodez 4- artroplastiler 5- tendon tamirleri, transferleri ve protezleridir. Omuz, kalça, diz gibi büyük eklemlerde eklem replasmanı daha çok tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır.<sup>85</sup>

### 2.1.8.2.6. Romatoid Artrit ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları Graves hastalığı (GH), Hashimoto tiroiditi (HT), postpartum tiroidit ve ilaca bağlı otoimmun tiroiditler olarak tanımlanabilir. En sık gözlenen kronik otoimmun tiroiditler ise Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves hastalığı'dır. Hashimoto tiroiditi daha çok hipotiroidi, GH ise daha çok tirotoksikozla kendini gösterir. Otoimmun tiroid hastalıkları kadın cinsiyette daha sık gözlenir. Bu hastalıklarda tiroid dokusunda patolojik olarak lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Bu hastalıklar arasındaki farklılık değişik tipte antitiroid antikorların üretimine bağlıdır. HT'li hastalarda daha çok tiroid peroksidaza (Anti-TPO) ve tiroglobuline karşı (Anti-Tg) antikorlar gelişir. HT'li hastalarda anti-TPO antikorları %90 pozitifdir, anti-Tg antikorları ise %25-50 oranında pozitifdir. HT'de klinik bulguları olan hastalarda tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorların (Anti-TPO ve Anti-Tg) saptanması ve ultrasonografi ile rahatlıkla teşhisi konulur. TSH Reseptör Antikoru (TSHRAb) GH için patognomiktir ve hastaların yaklaşık %90'ında pozitifdir. Düşük TSH seviyesine karşılık artmış tetraiyodotironin (T4) ve/veya triiyodotironin (T3) seviyeleri ve ultrasonografide kanlanma artışı ile beraber parankimde heterojen görünüm olması ve TSHRAb varlığı GH tanısı için yeterlidir. Bu hastalar tiroid hormon bozuklukları ve nodul gelişimi açısından yakın izlenilir.<sup>86,87</sup>

HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla izlenebilir. Bu hastalıklar arasında en sık görülenler; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve RA'dır (%2,4).

Otoimmün romatizmal hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid hormon disfonksiyonlarının birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Otoimmün poliglandüler sendrom (APS) tip 2 tanılı hastalarda otoimmün tiroidit ile RA birlikte sık

görülür. OİTH'lı hastalarda RA prevalansı 1-3 kat artar ve RA'lı hastalarda ise OİTH prevalansı 1-6 kat artar.<sup>88</sup>



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli olan, Uluslararası Çalışma Grubu'nun RA hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve rastgele seçilen 150 RA hastası dahil edilmiştir. Araştırmaya alınan tüm bireyler araştırma hakkında bilgilendirilmiş, bu amaçla hazırlanan Aydınlatılmış Onam Formu (Ek 1) okutularak, onayları alınmıştır. Araştırma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Ek 2) alınmıştır. Araştırmaya TTU-2019-12303 numaralı BAP projesi ile araştırma bütçesi çıkartılmıştır. Hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, aktivite kriteri (DAS28), laboratuvar bulguları, (Hemogram, ESH, CRP, RF, Anti-CCP, ANA, TSH, ST4, ST3, Anti-TPO, Anti-Tg) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ= Health Assessment Questionnaire), gibi verileri içeren bir Hasta Takip Formu düzenlenerek, bu form çalışmaya alınan tüm bireyler için doldurulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalara Nükleer Tıp A.B.D tarafından Tiroid USG yapılıp, katılımcıların tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, vaskülaritesi ve nodül varlığı değerlendirilmiştir. Tiroid volümü; her iki lobun longitudinal, transvers ve anteroposterior çaplarının ölçümü sonrası elipsoid formüle göre hesaplanmıştır (Longitudinal x Transvers x Anteroposterior x 0.524). Nodül varlığında boyut ve malignite riski değerlendirilmiş, endokrinoloji bölümüne yönlendirilmiş, riskli görülen nodüllerden tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) planlanmıştır.

#### 3.2. Araç ve Gereç

Çalışmada kullanılan kitler:

- TSH, ST4, ST3, Anti-TPO, Anti-Tg

Çalışmada hastane hizmet alımı:

- Tiroid USG

Hastalık aktivitesinin tespiti için DAS-28 indeksi kullanıldı. Hastaların kendi durumlarını değerlendirmeleri için 0 ile 100 arasında bir puan vermeleri istendi. Şiş ve hassas eklem sayısı, CRP/ESH ve hastaların kendi genel durumunu belirtmek için

verdiği sayılar kullanılarak sabit bir formülle DAS-28 indeksi hesaplandı. RA yüksek hastalık aktivitesi  $DAS28 > 5.1$ , orta hastalık aktivitesi  $DAS28 \geq 3.2$  ile  $\leq 5.1$  arasında, düşük hastalık aktivitesi  $> 2.6$  ile  $< 3.2$  arasında,  $< 2.6$  remisyon olarak değerlendirildi.<sup>89</sup>

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde): Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama gibi günlük işleri sorgulamaktadır. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Her kategorideki en yüksek skor o kategorinin skorunu belirler. Her kategorinin skoru toplanır ve toplam kategori sayısı olan 8'e bölünmek suretiyle HAQ skoru elde edilmiş olur. HAQ skorunu hesaplayabilmek için 8 parametreden en az 6'sını cevaplamış olmak gerekmektedir. Elde edilen skor 0-3 arasında olabilir. 0-1 arasındaki skorlar hafif ve orta derece fonksiyonel yetersizlik, 1-2 arası skorlar orta ve ciddi fonksiyonel yetersizlik, 2-3 arasındaki skorlar da çok ciddi fonksiyonel yetersizlik anlamına gelir.<sup>90,91</sup>

Kullanılan kortikosteroid dozu;  $\leq 7.5$  mg/gün ve altı düşük doz,  $> 7.5$  mg/gün -  $\leq 30$  mg/gün orta doz,  $> 30$  mg/gün-  $\leq 100$  mg/gün yüksek doz tedavi olarak kabul edildi.<sup>92</sup>

Hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarı normal değerleri; TSH için 0.38-5.33 mIU/L, ST4 için 0,61-1,12 ng/dL, ST3 için 2,3-4,2 pg/ml, Anti-TPO için 0-9 U/ mL, Anti,Tg için 0-4 U/ mL, CRP için 0-8 mg/L, ESH için 0-20 mm/saat, RF için 0-20 IU/ml, Anti-CCP için  $< 20$  negatif,  $\geq 20$  pozitif olarak kabul edildi.

Hipotiroidi ve hipertiroidi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından tanımlanan tiroid anormallikleri kriterleri temelinde tanımlandı.<sup>93</sup>

Subklinik hipotiroidizm: Normal serum sT4 varlığında artmış serum TSH seviyesi ile belirtildi.

Klinik hipotiroidizm: Azalmış serum sT4 seviyesi ile artmış serum TSH seviyesi ile belirtilmiştir, bu aşamada çoğu hasta semptomlara sahiptir ve tedaviden yararlanır.

Subklinik hipertiroidizm: Normal serum sT4 ve sT3 seviyeleri ile, normal aralığın altında TSH seviyeleri ile belirtildi.

Klinik hipertiroidizm: Normal aralığın altında baskılanmış TSH seviyeleri ile serum sT4 ve sT3 düzeylerinde artış ile gösterilmiştir.

OİTH tanısı aşağıdaki iki parametre varlığında koyulmuştur;

- Tipik ultrasonografik değişiklikler; parankimde diffüz olarak ekojenitede azalma, parankim heterojenitesi ve/veya vaskülarizasyonda azalma
- Tiroid otoantikör pozitifliği; anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'ın Kesinlik Testine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann whitney u testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki pearson ve spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Hasta grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Romatoloji Polikliniği'nde takipli olan EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterlerini karşılayan Romatoid artrit hastaları arasından rastgele seçilen 150 RA hastasından oluşmaktaydı.

RA'lı hastalarda otoimmün tiroidit sıklığı ve kliniğe etkisi tanımlı çalışmada yer alan hastaların % 81,3 (n: 122)'ünün kadın, yaş ortalamalarının 56,57 (min: 26, maks: 79) yıl olduğu gözlenirken, hastalık süresi ortalamasının 8,16 (min: 0,6, maks: 37) yıl olduğu tespit edildi. Erkek hastaların yaş ortalamalarının, kadın hastalara göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi**

		<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Cinsiyet	Erkek	28	18,7
	Kadın	122	81,3
		<b>Ort±ss</b>	<b>Min-Maks</b>
Yaş		56,57±10,99	26-79
Cinsiyet*yaş	Erkek	60,43±8,70	42-78
	Kadın	55,68±11,30	26-79
RA hastalık süresi		8,16±7,60	0,6-37

Çalışmada yer alan hastaların DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayıları Tablo 2'de özetlendi. Hastalık aktivitesi skoru (DAS-28) 0.7 ile 5.84 arasında değişmekte olup DAS 28 CRP'ye göre ortalama aktivite skoru 2,58±0,99, DAS 28 ESR'ye göre 3,25±1,03 olarak saptandı. HAQ skoru 0 ile 2,5 arasında değişmekte olup, ortalama değeri 0,66±0,61 olarak tespit edildi (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ skoru, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı değerlerinin dağılımı**

	<b>Ort±ss</b>	<b>Min-Maks</b>
DAS 28 CRP	2,58±0,99	1,20-5,38
DAS 28 ESR	3,25±1,03	0,7-5,84
HAQ skoru	0,66±0,61	0,0-2,50
Hassas eklem sayısı	2,07±3,73	0-16
Şiş eklem sayısı	0,6±1,56	0-10

DAS28> 5.1 yüksek hastalık aktivitesi, DAS28  $\geq$ 3.2 ile  $\leq$ 5.1 arasında orta hastalık aktivitesi, >2.6 ile <3.2 arasında düşük hastalık aktivitesi,<2.6 remisyon(inaktif) olarak

sınıflandırıldıklarında DAS 28 CRP'ye göre hastaların %62,7'sinin remisyon, %14'ünün düşük hastalık aktivitesi, %22'sinin orta hastalık aktivitesi, %1,3'ün yüksek hastalık aktivitesinin olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7. RA hastalarının hastalık aktivite skorları dağılımı**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
DAS 28 CRP	Remisyon (inaktif)	94	62,7
	Düşük	21	14,0
	Orta	33	22,0
	Yüksek	2	1,3
DAS 28 ESR	Remisyon	42	28,0
	Düşük	43	28,7
	Orta	52	34,7
	Yüksek	13	8,7
HAQ	Hafif ve orta	91	60,7
	Orta ve ciddi	52	34,7
	Çok ciddi	7	4,7

**Tablo 8. RA hastalarının bDMARD ve sDMARD ilaç kullanımı ile hastalık aktivitesi dağılımı**

			Sayı	Yüzde (%)
<b>Biyolojik DMARD</b>	DAS 28 CRP	Remisyon	9	60,0
		Düşük	1	6,7
		Orta	4	26,7
		Yüksek	1	6,7
	DAS 28 ESR	Remisyon	5	33,3
		Düşük	2	13,3
		Orta	7	46,7
		Yüksek	1	6,7
	HAQ	Hafif ve orta	6	40,0
		Orta ve ciddi	8	53,3
		Çok ciddi	1	6,7
	<b>Sentetik DMARD</b>	DAS 28 CRP	Remisyon	85
Düşük			20	14,8
Orta			29	21,5
Yüksek			1	0,7
DAS 28 ESR		Remisyon	37	27,4
		Düşük	41	30,4
		Orta	45	33,3
		Yüksek	12	8,9
HAQ		Hafif ve orta	85	63,0
		Orta ve ciddi	44	32,6
		Çok ciddi	6	4,4

Hastaların cinsiyet ve hastalık süresi ile otoimmün tiroidit olma durumları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan hastaların cinsiyet ve hastalık süresi dağılımları**

		Otoimmün tiroidit olanlar (n: 15)	Olmayanlar (n:135)	P
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	1 (6,7)	27 (20,0)	0,209
	Kadın	14 (93,3)	108 (80,0)	
		Otoimmün tiroidit olanlar (n: 15)	Olmayanlar (n:135)	P
		Ort±ss	Ort±ss	
RA hastalık süresi		8,06±10,51	8,17±7,26	0,959

Hastaların % 90 (n: 135)'ının sentetik DMARD kullandığı gözlenirken, % 33,3 (n: 50)'ünün steroid kullanımının düşük dozda ( $\leq 7,5$  mg/gün ), % 3,4 (n: 5)'ünün ise orta dozda ( $>7.5$  to  $\leq 30$  mg/gün) olduğu belirlendi. Yüksek dozda steroid kullanımı olan hasta saptanmadı. Tiroid hastalığı bulunan hastaların oranının % 11,3 (n: 17) olduğu gözlenirken, tiroid hastalığı olan hastaların tamamının Levotiroksin kullandığı tespit edildi. Hastaların % 4,7 (n: 7)'sine total tiroidektomi, % 2 (n: 3)'sine ise subtotal tiroidektomi uygulandığı saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaçlar, steroid ve tiroid ilaç kullanımları, tiroid hastalığı varlığı ve tiroid operasyonlarının dağılımı**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Kullanılan ilaçlar	Biyolojik DMARD	15	10,0
	Sentetik DMARD	135	90,0
Steroid kullanımlarının dağılımı	Yok	95	63,3
	Düşük*	50	33,3
	Orta <sup>#</sup>	5	3,4
Tiroid ilaç kullanımlarının dağılımı	Levotiroksin	17	11,3
	Yok	133	88,7
Tiroid hastalığı varlığı	Yok	133	88,7
	Hipotiroidi	17	11,3
Tiroid operasyonları	Yok	140	93,3
	Subtotal tiroidektomi	3	2,0
	Total tiroidektomi	7	4,7

\*:  $\leq 7,5$  mg/gün, #:  $>7.5$  to  $\leq 30$  mg/gün

Çalışmada yer alan hastaların 17'sinde hipotrioidi tanısı mevcut idi. Hastaların TFT bulguları incelendiğinde; 6 hastada subklinik hipotrioidi, 1 hastada klinik hipotrioidi, 1 hastada subklinik hipertrioidi bulgularına rastlandı. Böylelikle çalışmada yer alan hastalardan 25 (% 16,6)'inde tiroid fonksiyon bozukluğu bulguları saptandı. 23 (% 15,3) hastada da hipotrioidi (klinik ve subklinik) bulgularına rastlandı (Tablo 11).

**Tablo 11. Hastaların tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımı**

Tiroid fonksiyon bozukluğu	Tiroid Hastalığı		Toplam n(%)
	Yok n(%)	Hipotrioidi n(%)	
Subklinik hipotirioidi	6 (4,5)	1 (5,9)	7 (4,7)
Klinik Hipotirioidi	1 (0,8)	2 (11,8)	3 (2,0)
Normal	125 (94,0)	13 (76,5)	138 (92,0)
Klinik Hipertiroidi	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (0,7)
Subklinik hipertiroidi	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,7)

Hastaların % 31,3 (n: 47)'ünün tiroid USG bulgularında nodül olmadığı gözlenirken, % 10,7 (n: 16)'sinde tek nodül, % 34,7 (n: 52)'sinde 2 veya daha fazla nodül, % 23,3 (n: 35)'ünde ise tiroidit bulgularına rastlanıldı. Guatr varlığı ise hastaların % 33,3 (n: 50)'nde tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastaların Tiroid USG ve guatr var olma bulgularının dağılımı**

Tiroid USG		Sayı (n)	Yüzde (%)
		Nodül yok	47
	Tek nodül	16	10,7
	2 veya daha fazla nodül	52	34,7
	Tiroidit	35	23,3
Guatr var olma durumu	Var	50	33,3
	Yok	100	66,7

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 55,3 (n: 83)'ünde CRP, % 74,7 (n: 112)'sinde ESH, % 20,7 (n: 31)'sinde Anti-TPO, % 12 (n: 18)'sinde ise Anti Tg değerlerinin yüksek olduğu saptandı. RF bulguları hastaların % 57,3 (n: 86)'ünde, Anti-CCP % 61,3 (n: 92), ANA değeri ise hastaların % 14 (n: 21)'ünde pozitif olduğu tespit edildi (Tablo 13).

CRP oranı hastalarda 12,13 mg/L (min: 1, maks: 82), ESH oranı 38,15 mm/saat (min: 2, maks: 123), Anti-TPO oranının ise hastalarda 51,11 U/ mL (min: 0, maks: 1039) şeklinde olduğu tespit edildi (Tablo 13).

**Tablo 13. Hastaların CRP, ESH, RF, Anti-CCP, ANA, AMA ve Anti Tg verilerinin incelenmesi**

CRP (mg/L)		Sayı (n)	Yüzde (%)
		Normal	67
	Yüksek	83	55,3
ESH (mm/saat)	Normal	38	25,3
	Yüksek	112	74,7
RF (IU/ mL)	Pozitif	86	57,3
	Negatif	64	42,7
Anti-CCP (U/ mL)	Pozitif	92	61,3
	Negatif	58	38,7

**Tablo 13'ün devamı**

ANA	Pozitif	21	14,0
	Negatif	129	86,0
Anti-TPO (U/ mL)	Normal	119	79,3
	Yüksek	31	20,7
Anti Tg (U/ mL)	Normal	132	88,0
	Yüksek	18	12,0
		<b>Ort±ss</b>	<b>Min-Maks</b>
CRP (mg/L)		12,13±11,54	1-82
ESH (mm/saat)		38,15±20,53	2-123
Anti-TPO (U/ mL)		51,11±166,73	0-1039

Tablo 14'de hastaların anti tiroglobulin, TSH, ST4, ST3, AST, ALT, BUN, Kreatin, WBC, Hgb, Plt ve D vitamini ortalama değerleri özetlendi.

**Tablo 14. Hastaların anti tiroglobulin, TSH, ST4, ST3, AST, ALT, BUN, Kreatin, WBC, Hgb, Plt ve D vitamini değerlerinin incelenmesi**

	<b>Ort±ss</b>	<b>Min-Maks</b>
Anti-tiroglobulin (U/ mL)	24,69±160,18	0-1691
TSH (mIU/L)	2,18±2,22	0,03-18,0
ST4 (ng/dL)	0,86±0,38	0,4-4,50
ST3 (pg/ml)	3,24±0,59	0,7-5,3
AST (U/L)	23,85±13,07	12-137
ALT (U/L)	21,95±17,68	7-164
Bun (mg/ dL)	12,25±4,25	5-29
Kreatinin (mg/ dL)	0,60±0,17	0,3-1,32
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	7336,0±2152,57	3000-13600
Hgb (g/ dL)	12,69±1,42	7,1-16,4
PLT (10 <sup>3</sup> /µL)	268760±87311,72	80000-793000
D vitamini (ng/ mL)	16,80±10,55	3,1-80,8

Çalışmada yer alan hastalarımız otoimmün tiroiditi olanlar ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu doğrultuda gruplarda kullanılan ilaç, steroid kullanımı, tiroid ilaç kullanımı, tiroid hastalığı ve tiroid operasyon bulguları ile aralarında var olan farklılıklar Tablo 15'de incelendi. Yapılan incelemede gruplar arasında kullanılan ilaç (p=0,542), steroid kullanımı (p=0,594), tiroid ilaç kullanımı (p=0,070), tiroid hastalığı (p=0,070) ve tiroid operasyon (p=0,551) bulguları ile aralarında gözlenen farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 15).

**Tablo 15. Kullanılan ilaç, steroid kullanımı, tiroid ilaç kullanımı, tiroid hastalığı ve tiroid operasyon bulgularının gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması**

		Otoimmün tiroidit olanlar (n: 15)	Otoimmün tiroidit olmayanlar (n:135)	P
<b>Kullanılan ilaçlar</b> <sup>(x2)</sup>	Biyolojik DMARD	1 (6,7)	14 (10,4)	0,542
	Sentetik DMARD	14 (93,3)	121 (89,6)	
<b>Steroid kullanımlarının dağılımı</b> <sup>(x2)</sup>	Yok	11 (73,3)	84 (62,2)	0,594
	Düşük*	4 (26,7)	46 (34,1)	
	Orta <sup>#</sup>	0 (0,0)	5 (3,7)	
<b>Tiroid ilaç kullanımlarının dağılımı</b> <sup>(x2)</sup>	Levotiroksin	4 (26,7)	13 (9,6)	0,070
	Yok	11 (73,3)	122 (90,4)	
<b>Tiroid hastalığı varlığı</b> <sup>(x2)</sup>	Yok	11 (73,3)	122 (90,4)	0,070
	Hipotiroidi	4 (26,7)	13 (9,6)	
<b>Tiroid operasyonları</b> <sup>(x2)</sup>	Yok	15 (100,0)	125 (92,6)	0,551
	Subtotal tiroidektomi	0 (0,0)	3 (2,2)	
	Total tiroidektomi	0 (0,0)	7 (5,2)	

p<0,05, <sup>(x2)</sup>: Pearson Chi-square testi \* : ≤ 7,5 mg/gün # : >7.5 to ≤ 30 mg/gün

Hastaların ESH, RF, Anti-CCP ve ANA bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0,05). Hastaların CRP (p=0,008), Anti-TPO (p=0,000) ve Anti Tg (p=0,000) oranlarının otoimmün tiroidit hastalarında yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05). CRP (p=0,003), ESH (p=0,011) ve Anti-TPO (p=0,001) bulguları otoimmün tiroiditi olan hastalarda, otoimmün tiroiditi olmayan hastalara göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı tespit edildi (p<0,05) (Tablo 16).

**Tablo 16. Hastaların CRP, ESH, RF, Ant-Ccp, ANA, Anti-TPO, Anti-Tg bulgularının gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması**

		Otoimmün tiroidit olanlar (n: 15) n(%)	Otoimmün tiroiditi olmayanlar (n:135) n(%)	P
CRP <sup>(x2)</sup> (mg/L)	Normal	2 (13,3)	65 (48,1)	<b>0,008*</b>
	Yüksek	13 (86,7)	70 (51,9)	
ESH <sup>(x2)</sup> (mm/saat)	Normal	3 (20,0)	35 (25,9)	0,442
	Yüksek	12 (80,0)	100 (74,1)	
RF <sup>(x2)</sup> (IU/ mL)	Pozitif	11 (73,3)	75 (55,6)	0,148
	Negatif	4 (26,7)	60 (44,4)	
Anti-CCP <sup>(x2)</sup> (U/ mL)	Pozitif	11 (73,3)	81 (60,0)	0,237
	Negatif	4 (26,7)	54 (40,0)	
ANA <sup>(x2)</sup>	Pozitif	2 (13,3)	19 (14,1)	0,649
	Negatif	13 (86,7)	116 (85,9)	
Anti-TPO <sup>(x2)</sup> (U/ mL)	Normal	0 (0,0)	119 (88,1)	<b>0,000*</b>
	Yüksek	15 (100,0)	16 (11,9)	
Anti Tg <sup>(t2)</sup> (U/ mL)	Normal	8 (53,3)	124 (91,9)	<b>0,000*</b>
	Yüksek	7 (46,7)	11 (8,1)	

Tablo 16'ın devamı

	Otoimmün tiroiditi olanlar (n: 15)	Otoimmün tiroiditi olmayanlar (n:135)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
CRP <sup>(t)</sup> (mg/L)	20,34±8,62	11,22±11,49	<b>0,003*</b>
ESH <sup>(u)</sup> (mm/saat) <sup>+</sup>	53 (13-72)	34 (2-123)	<b>0,011*</b>
Anti-TPO <sup>(t)</sup> (U/ mL) <sup>+</sup>	97 (40-1031)	1,4 (0-1039)	<b>0,001*</b>

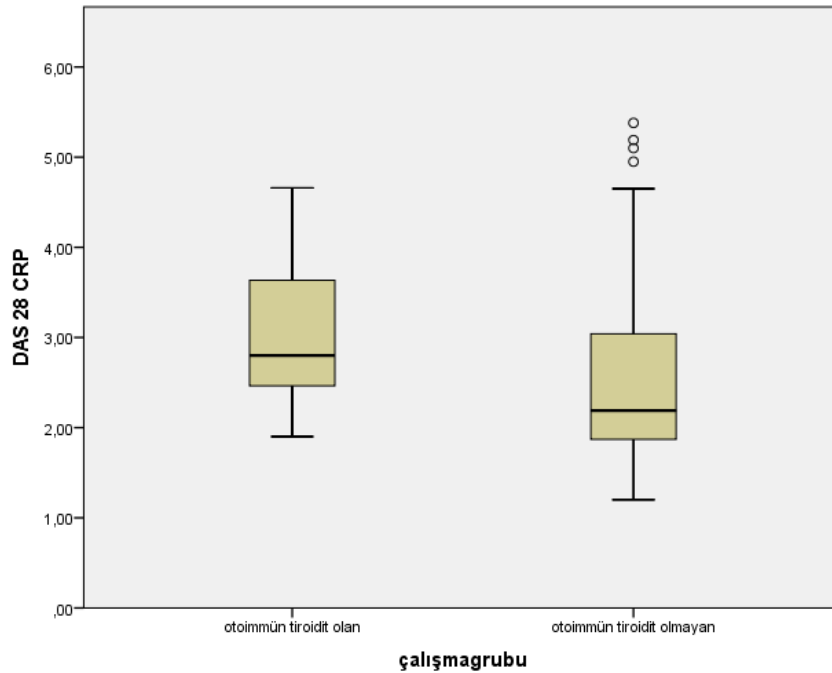
\* p<0,05, (x<sup>2</sup>): Pearson Chi-square testi, (F<sup>2</sup>): Fisher Exact testi, (t): Bağımsız student t-testi, (u): Mann whitney u testi, <sup>+</sup> Medyan (min-maks) verildi

Otoimmün tiroiditi olan hastaların DAS 28 CRP (p=0,006) (Şekil 1), DAS 28 ESR (p=0,029) (Şekil 2) ve HAQ (p=0,000) (Şekil 3) bulgularının, otoimmün tiroiditi olmayan hastaların bulgularından yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 17).

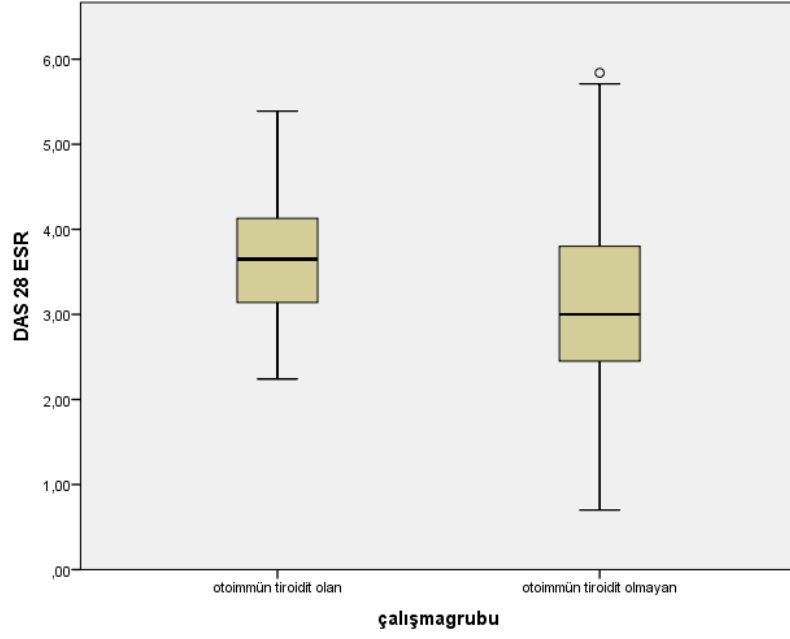
Tablo 17. Hastaların DAS 28 CRP, DAS 28 ESR ve HAQ değerlerinin gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması

	Otoimmün tiroidit olanlar (n: 15)	Otoimmün tiroiditi olmayanlar (n:135)	p
	Medyan(Min-Maks)	Medyan(Min-Maks)	
DAS 28 CRP <sup>(u)</sup>	2,80 (1,9-4,66)	2,19 (1,2-5,38)	<b>0,006*</b>
DAS 28 ESR <sup>(u)</sup>	3,65 (2,24-5,39)	3,0 (0,7-5,84)	<b>0,029*</b>
HAQ <sup>(u)</sup>	1,3 (0-2,1)	0,5 (0,0-2,5)	<b>0,000*</b>

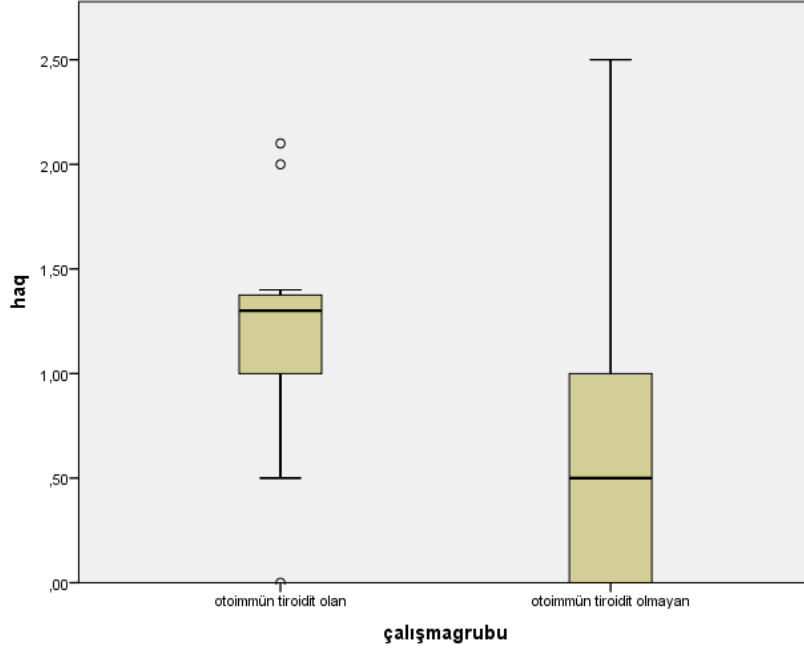
\* p<0,05, <sup>(u)</sup>: Mann whitney u testi: Medyan (min-maks) verildi



Şekil 2. Hastaların DAS 28 CRP bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi



**Şekil 3. Hastaların DAS 28 ESR bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi**



**Şekil 4. Hastaların HAQ skoru bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi**

Hastaların ST4, ST3, AST, ALT, BUN, WBC, Hgb, PLT, D Vitamini, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayıları bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ). Otoimmün tiroiditi olan hastalarda anti-tiroglobulin ( $p=0,000$ ), TSH ( $p=0,005$ ) oranlarının otoimmün tiroiditi olmayan hastaların oranlarına göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı iken,

kreatinin değerinin otoimmün tiroiditi olmayan hastalarda daha yüksek gözlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Hastaların Anti-TG, TSH, ST4, ST3, AST, ALT, BUN, Kreatin, WBC, Hgb, Plt, hassas ve şiş eklem sayısı ile D vitamini bulgularının gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması**

	Otoimmün tiroiditi olanlar (n: 15)	Otoimmün tiroiditi olmayanlar (n:135)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Anti-Tg <sup>(u)</sup> (U/ mL)	4,30 (0-1691)	0,1 (0,0-904,9)	<b>0,000*</b>
TSH <sup>(u)</sup> (mIU/L)	2,20 (0,95-13,5)	1,50 (0,03-18)	<b>0,005*</b>
ST4 <sup>(u)</sup> (ng/dL)	0,76 (0,54-1,10)	0,8 (0,4-4,5)	0,324
ST3 <sup>(u)</sup> (pg/ml)	3,3 (2,2-3,8)	3,2 (0,7-5,3)	0,761
AST <sup>(u)</sup> (U/L)	19,0 (14-32)	22 (12-137)	0,112
ALT <sup>(u)</sup> (U/L)	17 (8-35)	18 (7-164)	0,530
Bun <sup>(u)</sup> (mg/ dL)	11 (6,6-16)	11 (5-29)	0,716
Kreatinin <sup>(u)</sup> (mg/ dL)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,3-1,32)	<b>0,033*</b>
WBC <sup>(t)</sup> ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7000±1759,87	7373,33±2194,23	0,526
Hgb <sup>(u)</sup> (g/dL)	13 (9,2-13,8)	12,8 (7,1-16,4)	0,705
PLT <sup>(u)</sup> ( $10^3/\mu\text{L}$ )	231 (132-377)	263 (80-793)	0,123
D vitamini <sup>(u)</sup> (ng/ mL)	15,9 (6,8-28,8)	14,6 (3,1-80,8)	0,792
Hassas eklem sayısı <sup>(u)</sup>	1 (0-12)	0 (0-16)	0,251
Şiş eklem sayısı <sup>(u)</sup>	0 (0-3)	0 (0-10)	0,898

\*  $p<0,05$ , (t): Bağımsız student t-testi, (u): Mann whitney u testi; Medyan (min-maks) değerleri verildi

Otoimmün tiroiditi olan hastalarda Ant-CCP pozitifliğinin, RF pozitifliğinden yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ( $p=0,033$ ), otoimmün tiroiditi olmayan hastalarda Anti-CCP negatifliğinin RF negatifliğinde yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Anti-CCP ve RF pozitifliği negatifliği gruplar arasındaki farklılığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo 19).

**Tablo 19. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan hastaların Ant-CCP değerleri ile RF bulguları arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması**

	Ant-CCP	RF			p
		Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)	
Otoimmün tiroiditi olan <sup>(x2)</sup>	Negatif (n:4)	3 (75,0)	1 (9,1)	4 (26,7)	<b>0,033*</b>
	Pozitif (n: 11)	1 (25,0)	10 (90,9)	11 (73,3)	
Otoimmün tiroiditi olmayanlar <sup>(x2)</sup>	Negatif (n: 54)	46 (76,7)	8 (10,8)	54 (40,0)	<b>0,000*</b>
	Pozitif (n: 81)	14 (23,3)	67 (89,3)	81 (80,0)	
p		0,939	0,873	0,314	

\*  $p<0,05$ , ( $x^2$ ): Pearson Chi-square testi

Hastaların TSH değerleri ile RF, Anti-CCP, tiroid USG ve steroid kullanım bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. Hastaların TSH değerleri ile RF, Anti-CCP, tiroid USG ve steroid kullanımı bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi**

	TSH	
	r	p
RF	-0,122	0,137
Anti-CCP	-0,017	0,832
Tiroid USG	-0,005	0,953
Steroid kullanımı	-0,007	0,937

\* p<0,05, r: Pearson Spearman testi

Otoimmün tiroid grubunda olanların tiroid ilaç kullanım bulguları ile DAS 28 CRP, DAS 28 ESR ve HAQ bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Otoimmün tiroidi olmayan grupta yer alanların tiroid ilaç kullanım bulguları ile DAS 28 CRP, DAS 28 ESR ve HAQ bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0,05).

**Tablo 21. Levotiroksin kullanımının gruplarda hastalık aktivitesine etkisinin karşılaştırılması**

Çalışma grubu	Tiroid ilaç kullanımı		DAS 28 CRP	DAS 28 ESH	HAQ
Otoimmün tiroidit olanlar	Levotiroksin(n: 4)	Ort±ss (Min-Maks)	3,59±0,81 (2,60-4,52)	4,13±0,79 (3,20-5,14)	1,40±0,77 (0,50-2,10)
	Yok (n: 11)	Ort±ss (Min-Maks)	2,94±0,91 (1,90-4,66)	3,60±1,04 (2,24-5,39)	1,08±0,44 (0,00-1,40)
	<b>p</b>		0,234	0,377	0,338
Otoimmün tiroidit olmayanlar	LT4 (n: 13)	Ort±ss (Min-Maks)	2,62±0,99 (1,36-4,65)	3,33±1,09 (1,68-5,29)	0,81±0,72 (0,00-1,85)
	Yok (n: 122)	Ort±ss (Min-Maks)	2,51±0,99 (1,20-5,38)	3,18±1,02 (0,70-5,84)	0,58±0,58 (0,00-2,50)
	<b>p</b>		0,721	0,611	0,180

Hastaların DAS 28 CRP ve DAS 28 ESR kategorik bulguları ile otoimmün tiroidit olma durumları ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05). Otoimmün tiroidit grubunda olan hastaların HAQ bulgularının fonksiyonel açıdan hafif ve orta, orta ve ciddi yetersizlik görülme sıklıkları istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p<0,05).

**Tablo 22. OİTH olan ve olmayan gruplarda hastalık aktivitesi karşılaştırılması**

		RA Hasta Grubu		Bonferroni Method Düzeltilmiş p	p	
		Otoimmün tiroidit n(%)	Olmayanlar n(%)			
DAS	28	Remisyon	5 (13,3)	89 (65,9)	<b>p&lt;0,05</b>	0,076
CRP		Düşük	4 (13,3)	17 (12,6)	p>0,05	
		Orta	6 (40,0)	27 (20,0)	p>0,05	
		Yüksek	0 (0,0)	2 (1,5)	p>0,05	
DAS	28	Remisyon	2 (13,3)	40 (29,6)	p>0,05	0,079
ESR		Düşük	2 (13,3)	41 (30,4)	p>0,05	
		Orta	8 (53,3)	44 (32,6)	p>0,05	
		Yüksek	3 (20,0)	10 (7,4)	p>0,05	
HAQ		Hafif ve orta	3 (20,0)	88 (65,2)	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,002</b>
		Orta ve ciddi	10 (66,7)	42 (31,1)	<b>p&lt;0,05</b>	
		Çok ciddi	2 (13,3)	5 (3,7)	p>0,05	

Anti CCP/RF ile Anti-TPO ve Anti-Tg arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 23. Anti-CCP/RF ile Anti-TPO ve Anti-Tg antikor ilişkisinin incelenmesi**

		Ant-CCP		RF		p
		Pozitif (n: 92) n(%)	Negatif (n:58) n(%)	Pozitif (n: 86) n(%)	Negatif (n:64) n(%)	
Anti-TPO	Normal	72 (78,3)	47 (81,0)	66 (76,7)	53 (82,8)	
	Yüksek	20 (21,7)	11 (19,0)	20 (23,3)	11 (17,2)	
Anti Tg	Normal	80 (87,0)	52 (89,7)	75 (87,2)	57 (89,1)	0,730
	Yüksek	12 (13,0)	6 (10,3)	11 (12,8)	7 (10,9)	

## 5. TARTIŞMA

RA ve Otoimmün tiroidit özellikle Hashimoto tiroiditi her yaşta görülebilmese rağmen, en sık 20-50 yaş arasında görülür ve görülme sıklığı yaşla artar. Her iki hastalıkta da daha çok kadınlar etkilenir ve tüm ırklarda görülebilir. Otoimmün tiroidit hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir ve tanıda tiroid otoantikorlarının saptanması önemlidir. Bu hastalıklarda tiroid hücrelerinin HLA antijeni (özellikle de DR5) ekspresyonu artabilir. Sonuçta immün sisteme HLA molekülleri ile birlikte tiroid peroksidaz, tiroglobulin, TSH reseptörü gibi tiroid antijenleri sunulabilir ve CD4+ T lenfositlerin aktivasyonu ile bu yapılara karşı bir immün yanıt gelişebilir. CD4+ T hücrelerin aktive olması, B hücrelerini uyararak tiroid otoantikorlarının oluşmasına neden olur.<sup>94,95</sup> RA'lı hastalarda, Hashimoto tiroiditi'nden daha yüksek oranda tiroid otoantikorları görülebilir. RA'de normal sinoviyal dokunun, romatoid sinoviyal dokudan zamanla dönüşümünü gösteren hücreler T hücre aktivasyonunda etkilidir. RA'de sinoviyal zarda egemen olan T hücre grubu CD4+ T hücreleridir. RA'de görülen yüksek tiroid otoantikor seviyeleri reaktif T hücreleri tarafından tiroid dokusunda gelişen otoantijenlerin tanınması, gelişen lenfosit infiltrasyonunun tiroidi etkilemesi, lokal doku proteinlerinin salınımı ve bu proteinlerin tiroid otoantikorları ile çapraz reaksiyon vermesi ile açıklanmaktadır.<sup>96-98</sup>

Sjögren sendromu, RA, sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi romatolojik otoimmün hastalıkları olan hastalarda tiroid fonksiyon anormallikleri ve tiroid otoantikorları sıklıkla tanımlanmıştır.<sup>99</sup> Bu sistemik otoimmün romatolojik hastalıklardan en sık tanımlananı RA'dır. Önceki çalışmalar da, OİTH, organa özgü otoimmün hastalık ve romatoid artrit arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu ilişki RA hastalarında OİTH prevalansındaki değişkenlik nedeniyle tartışmalıdır. Otoimmün hastalıkların etiyolojisi karmaşıktır ve genetik, epigenetik, çevresel faktörler oluşumlarında rol alır. Özellikle genetik faktörler otoimmünitede önemli rol oynar. CD40, CTLA4, PTPN22, HLA gen kompleksi RA ve otoimmün tiroid hastalıkları patogenezinde rol oynar, bu genetik yatkınlık da iki hastalığın birlikte görülme ihtimalini artırır.<sup>100-102</sup> Bu çalışmanın amacı OİTH ile RA arasında ilişki olup olmadığını, varsa kliniğe etkisini belirlemektir.

Genel popülasyonda OİTH'nın kadınlarda prevalansı %5-15, erkeklerde %1-5 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda RA'lı hastalarda OİTH'nın kadınlarda prevalansı %11,4, erkeklerde %3,5 arasında saptandı. Bu da literatür verilerine benzer olarak bu hastalığın gelişiminde kadın hastaların erkeklerden daha yüksek risk altında olduğu düşünülebilir.

Tiroid fonksiyon bozukluğu ve RA özellikle kadınlarda çok yaygındır. Neden kadınların erkeklere göre daha büyük risk altında olduğu tam olarak bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda RA hastalarında OİTH sıklığı kadınlarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. J Cárdenas Roldán ve arkadaşları Kolombiya'da 800 RA'lı hastanın %81,3 (n:650)'ünü kadınların oluşturduğunu bildirmişlerdir.<sup>4</sup> Çalışmamızda da RA'lı hastalarımızın % 81,3 (n: 122)'ünü ve otoimmün tiroid hastalığı olanlarında %93,3 (n:14)'ünü kadınlar oluşturuyordu.

RA'de tiroid otoantikor sıklığının arttığını bildiren bir çok çalışma vardır. J Cárdenas Roldán ve arkadaşları tarafından Kolombiya'da kesitsel yapılan bir çalışmada 1996-2012 yılları arasında incelenen 800 RA (650 kadın,150 erkek) hastasında bakılan Anti-TPO sıklığı 51/135 (%37.8), Anti -Tg sıklığı 26/125 (%20.8) olarak saptanmış.<sup>4</sup> İrfan Yavaşoğlu ve ark. tarafından Aydın'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada yeni tanı konulan RA'li 82 hasta (67 kadın ve 15 erkek)'da Anti-TPO pozitifliği % 15.9 (13 hasta) ve Anti-Tg pozitifliği % 12.3 (10 hasta) olarak saptanmış(98). RA'li hasta ve yakınlarında yapılan diğer bir çalışmada, hastaların %6'sında tiroid hastalığı saptanırken, erkeklerin %5'inde ve kadınların %15'inde TPO antikorları saptanmış.<sup>103</sup> Yunanistan'da 101 RA'li hastayı içeren bir seride ise hastaların %12,9'unda TPO antikorları saptanırken,<sup>104</sup> benzer bulgular yapılan diğer 2 başka çalışmada da saptanmış.<sup>105,106</sup> Fabrícia Torres Gonçalves ve ark. tarafından Brezilya'da 2006-2007 yıllarında yapılan çalışmada 72 RA'lı hastada TPO antikorları %15.27, Tg antikorları %12.5 bulunurken,<sup>107</sup> yine aynı ülkede yapılan daha güncel bir çalışmada ise 25 RA'lı hastanın %32'sinde Tg ve/veya TPO antikorları saptanmış,<sup>108</sup> 64 İngiliz hastayı içeren benzer bir çalışmada ise TPO antikorlarının sıklığı sadece %11 bulunmuş.<sup>109</sup> Bu veriler RA ve OİTH arasındaki birlikteliği desteklemektedir.<sup>98</sup> Bizim 150 RA'lı hastamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde Anti-TPO (% 20,7, n: 31) ve Anti Tg (% 12, n: 18) sıklığı artmıştı. Tiroid antikorlarının prevalansı genel olarak Anti-Tg için %6-31,<sup>110,111</sup> Anti-TPO için % 5-37<sup>112,113</sup> ve ikisinden birinin varlığı için %10.4-32 aralığında

değişmektedir.<sup>4,114</sup> Bu yüksek yaygınlık değişkenliği bazı faktörlerle açıklanabilir. Bu faktörlerden 2 si; tiroid otoantikörler için normal referans aralığının farklı olması ve farklı metodlar kullanılmasıdır. Hipotiroidizm veya hipertiroidizm için farklı normal aralıkların kabul edilmesidir. Özellikle TSH seviyesinin üst limiti laboratuvaradan laboratuvara ve yaşa göre değişmektedir. Ayrıca incelenen popülasyonların etnik ve çevresel farklılıkları da önemlidir.

RA'da OİTH prevalansı değişmektedir. Mousa ve ark. tarafından Mısır'da 2012 yılında 217 RA hastasında OİTH sıklığı %5,5 olarak saptanmıştır.<sup>110</sup> J Cárdenas Roldán ve arkadaşları tarafından Kolombiya'da kesitsel yapılan bir çalışmada 1996-2012 yılları arasında incelenen 800 RA (650 kadın, 150 erkek) hastasında bakılan otoimmün tiroidit sıklığı 78/800 (%9.8) olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> S. S.McCoy ve ark. tarafından Amerika'da 2012 yılında 650 RA hastasında OİTH sıklığı %6.1 olarak saptanmıştır.<sup>115</sup> Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda RA hastalarında otoimmün tiroidit sıklığı %0.5 ile 27 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır (en düşük Fas'ta %0.5, en yüksek Slovakya'da %27).<sup>116,117</sup> Çalışmamızda ise otoimmün tiroidit sıklığı %10 (n:15) saptanmıştır. OİTH, RA'dan daha farklı çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilir. Bunlardan en önemlisi, beslenmede alınan iyot miktarıdır. Yüksek iyot alımının olduğu bölgelerde otoimmün tiroidit sıklığının arttığı gösterilmiştir. 2001 yılında, "Tiromobil" çalışmasına göre Brezilya'da ortalama tuz alımı 10 gr /gün'dür, bu da Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından önerilen miktarın iki katıdır (5 gr/gün)(118). Fabrícia Torres Gonçalves ve arkadaşları tarafından 2006-2007 yıllarında Brezilya'da yapılan bir çalışmada 72 RA hastasında otoimmün tiroidit sıklığı %20.8 (n:15) olarak saptanmıştır.<sup>107</sup> Aşırı iyot tüketimi olan bölgelerde OİTH sıklığı artabildiğinden, yüksek iyot alımının RA ve OİTH arasındaki potansiyel ilişkiyi gizleyebileceği söylenebilir.

OİTH ve RA arasındaki bağlantıyı değerlendirerek RA şiddetindeki değişimi gösteren çalışma sayısı yetersizdir. Peter J Charles ve arkadaşları tarafından 2011 yılında İngiltere'de 754 hastada bakılan Anti-CCP ve tiroid otoantikörleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.<sup>119</sup> Çalışmamızda da Anti-CCP ile tiroid otoantikörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu da tiroid otoantikörlerinin RA antikörlerinden etkilenmediğini gösterebilir.

OİTH'da çeşitli organ ve dokuları etkileyen birçok romatizmal bulgular tanımlanmıştır. Geçmişte bu belirtilerin çoğu altta yatan tiroid fonksiyon

bozukluklarıyla özellikle hipotiroidiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu romatizmal bulguların tiroid hormonlarından ziyade otoimmün mekanizmalarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu da ötiroid olmayan OİTH hastalarda romatizmal belirtilerin daha sık görülmesini destekler.<sup>120</sup> Hipotiroidili hastalarda Levotiroksin ile replasman tedavisinin romatizmal semptomlarda iyileşmeyi indükleyebileceği düşünülmektedir.<sup>121</sup> Bizim çalışmamızda ise levotiroksin kullanımının hastalık aktivitesine herhangi bir etkisi gözlenmedi. Her ne kadar literatürde levotiroksin kullanımının hastalık semptomlarını geriletliği ifade edilse de çalışmamızda bu durum gözlenmemiştir. Bu durumun nedeni Levotiroksinin sadece ötiroidiyi sağlması ve hastalığın ortaya çıkmasında rolü olan patogenetik mekanizmalara etkisinin olmaması ile açıklanabilir.

Punzi ve ark. tarafından İtalya'da yapılan bir çalışmada OİTH'da en yaygın saptanan romatizmal bulgular; poliartralji, sınıflandırılmamış artrit, Sjögren olmadan olan sikka sendromu, kas ağrısı ve halsizliktir.<sup>122</sup> RA'da tiroid fonksiyonlarından bağımsız OİTH belirtilerinin görüldüğüne ait kanıtlar vardır. Bazı semptomlar bu iki hastalık birlikte görüldüğünde şiddetlenir.

RA ve Hashimoto hipotiroidisi kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bu iki hastalığın lipid profilinden bağımsız endotel hasarı yaptığı bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Otoimmüitenin kendisi zaten kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Her iki hastalık da inflamatuvar parametreleri ve sitokinleri artırır ve endotelial hasara neden olur. Bu yüzden RA ve OİTH'nin birlikte görüldüğü polioimmün durumlarda kardiyovasküler hastalık görülmesi şaşırtıcı değildir.<sup>115,123</sup>

J Cárdenas Roldán ve ark. tarafından Kolombiya'da OİTH prevalansı araştırılan 800 RA'lı (650 kadın, 150 erkek) hastada tek görülen ekstraartiküler bulgu kardiyovasküler hastalıktır.<sup>4</sup>

Tiroid otoantikörleri ve RA hastalık aktivitesi arasındaki ilişki de bazı çalışmalarda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bazılarında tiroid otoantikörler ile Anti-CCP antikörleri arasında bir ilişki bulunamamış,<sup>119</sup> ancak bazı çalışmalarda ilişkili saptanmıştır.<sup>124</sup> Ayrıca, RA'nın sabah tutukluğunun ortalama süresi ve insidansını, tiroid fonksiyon bozukluğunun arttırdığı bildirilmiştir.<sup>121</sup> Çalışmamızda otoimmün tiroiditi olan ve olmayan hastalar arasındaki Anti CCP/RF pozitifliği farklılığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı. Buna karşın otoimmün tiroiditi olan hastalarda Anti-CCP/RF pozitif görülmeye sıklığı daha yüksek bulundu.

Arkadiusz Koszarny ve ark. Tarafından 2013 yılında Polonya’da hastanede yatan 75 RA hastasında yapılan çalışmada ise Anti-TPO ile DAS 28 skoru, Anti-Tg ile ESR, Anti-Tg ile CRP düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmuştur. Bu çalışmada Anti-TPO pozitif ve Anti-Tg pozitif hastalarda, Anti-TPO ve Anti-Tg negatif hastalara göre önemli oranda ortalama DAS 28 skoru yüksekliği saptanmıştır.<sup>125</sup> Bizim çalışmamızda OİTH tanılı hastalarda, olmayanlara göre DAS 28 CRP, DAS 28 ESR, HAQ skoru istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu sonuçlar RA aktivitesinin, tiroid otoantikor varlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.<sup>125</sup>

Fabrcia Torres Gonçalves ve arkadaşları tarafından 2006-2007 yıllarında Brezilya’da 72 RA ve 117 sağlıklı kontrol grubu hastasında, OİTH ve RA arasında gerçekten bir ilişki var mı? adlı çalışmada RA hastalarında bakılan tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı %14.86 (n:11), kontrol grubunda %15.20 (n:18) olarak saptanmıştır.<sup>107</sup> Ancak bu gruplarda tiroid fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle RA’lı hastalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin tiroid hastalığını göstermekten ziyade patolojik otoimmün cevabın bir sonucu olduğu ve bu nedenle bir tarama testi olarak kullanılmaması gerektiği ileri sürülmüştür.<sup>126</sup> Çalışmamızda %11,3 (n:17) hastanın hipotiroidi tanısı nedeniyle LT4 tedavisi gördüğü ve 10 hastaya tiroidektomi (7’sine total tiroidektomi ve 3’üne subtotal tiroidektomi) yapıldığı öğrenildi. Çalışmamızda hastaların % 16,6 (n: 25)’sında tiroid fonksiyon bozukluğu saptandı.

Subklinik hipotiroidinin genel popülasyondaki sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda farklı oranlar bulunmakla birlikte, Amerikan toplumu üzerinde yapılmış 13.344 vakalı geniş çaplı bir çalışmada bu oran % 4.3 olarak bildirilmiştir.<sup>127</sup> Subklinik hipotroidi sıklığı RA’lı hastalarda ise %2.5 ile %11 arasında bildirilmektedir.<sup>128,129</sup> Seyit uyar ve ark. tarafından 2014 yılında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran 54 RA hastasında bakılan subklinik hipotiroidi sıklığı %5.6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da saptadığımız % 4,7 (n:7)’lik oran yapılmış diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hastaların % 16,6 (n: 25)’sında tiroid fonksiyon bozukluğu saptanırken, 23 (% 15,3) hastada da hipotiroidi (klinik ve subklinik) bulguları tespit edildi. Çalışmamızda 23 hastada (% 15,3) görülen hipotiroidi (7’si subklinik hipotiroidi, 16’sı hipotiroidi), diğer çalışmalara benzer şekilde,

hipotiroidinin RA ile ilişkili en sık görülen tiroid bozukluğu olduğunu göstermiştir.<sup>128,130-132</sup>

Eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavisinin bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler mortalitenin azalmasına katkıda bulunabileceğini de göz önünde bulundurarak, tiroid fonksiyonlarının bakılmasında yarar vardır.<sup>133</sup>

Sonuç olarak; RA ve otoimmün tiroid hastalığının birlikteliği siktir ve bu nedenle RA'lı hastalar, tiroid hastalığı açısından dikkatli takip edilmeli ve belli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır.



## 6. SONUÇLAR

1. RA hastalarında OİTH'ı sık görülür. 150 RA'lı hastamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde Anti-TPO (% 20,7, n: 31) ve Anti Tg (% 12, n: 18) sıklığı artmıştı.
2. Anti CCP/RF ile tiroid otoantikoları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.
3. OİTH saptanan RA hastalarında, OİTH olmayanlara göre hastalık aktivitelerini gösteren DAS CRP, DAS ESR ve HAQ skoru gibi parametrelerin yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı saptandı.
4. Levotiroksin ilaç kullanımının hastalık aktivitesine herhangi bir etkisi gözlenmedi.
5. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Lipsky PE.** Romatoid Artrit. In: Kasper DL, Fauci AS, Eds. Harrison Romatoloji, 16. Baskı, İstanbul: Nobel kitabevi, **2007**:85-86.
2. **Onbaşı Kjtka-ST.** Otoimmünite ve Tiroid. **2018**; 11(1):16-21.
3. **Puttevels D, De Vusser P, Geusens P, Dens JJAc.** Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. **2014**; 69(2):111-8.
4. **Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-De La Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al.** Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. **2012**; 2012.
5. **Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al.** Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* **2010**; 152(7):456-166.
6. **Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al.** The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. **2014**; 73(7):1316-22.
7. **Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SEJA.** Rheumatism. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. **2010**; 62(6):1576-82.
8. **Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo ABJR.** Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. **2017**; 37(9):1551-7.
9. **van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM.** Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2018**; 32(2):174-87.
10. **Frestein G.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Sixth ed ed. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. H.E. Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia: WB Saunders, **2001**:921-966.
11. **Fugger L, Svejgaard A.** Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. **2000**; 2(3):208-211.
12. **Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al.** A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* **2004**; 75:330-337.
13. **Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al.** A retrospective ve cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum,* **1999**; 42:910.

14. **Firestein GS.** Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology Seventh Edition, Elsevier, **2005**:996-1042.
15. **Ahmed SA, Dauphinee M, Talal NJTJoI.** Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. **1985**; 134(1):204-10.
16. **Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono TJTJor.** Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. **2000**; 27(7):1638-42.
17. **MacGregor AJ, Silman AJ.** Classification and Epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Eds. Rheumatology, Edinburgh: Mosby, **2005**:757-764.
18. **Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al.** The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. **2015**; 21(8):895.
19. **Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al.** The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. **2016**; 4(1):60.
20. **RoUDIER J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DAJPotNAoS.** Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. **1989**; 86(13):5104-8.
21. **Fauci AS.** Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York; **2008**.
22. **Posalski J, Weisman MH.** Articular and periarticular manifestations of established rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis: Elsevier; **2009**:49-61.
23. **Horsten NC, Ursum J, Roorda LD, van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AFJJorm.** Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. **2010**; 42(10):916-21.
24. **Hastings DE, Evans JAJTJob, volume jsA.** Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. 1975;57(7):930-4.
25. **Gerber N, Dixon ASJ.** Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). Seminars in Arthritis and Rheumatism, Elsevier, **1974**.
26. **Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson ELJ.** Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. **2011**; 38(6):983-9.
27. **Turesson C, O'fallon W, Crowson C, Gabriel S, Matteson ELJ.** Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. **2003**; 62(8):722-7.

28. **Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al.** The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. **2005**; 7(6):1386.
29. **Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson ELJT.** Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. **2002**; 29(1):62-7.
30. **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. **2003**; 48(1):54-8.
31. **Sayah A, English III JCJJ.** Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. **2005**; 53(2):191-209.
32. **Bullock J, Rizvi SA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al.** Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. **2018**; 27(6):501-7.
33. **Tanoue LT.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* **1998**; 19:667.
34. **Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi TJR.** Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. **2008**; 28(10):951.
35. **Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al.** Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* **2008**; 47:350.
36. **Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AIJA, Rheumatology ROJ AC.** Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. **1995**; 38(2):242-7.
37. **Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al.** Development of glomerulonephritis during anti-TNF- $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis. **2005**; 20(7):1400-6.
38. **Pırıldar T.** Romatoid Artrit (RA) Geleneksel Tedaviden Modern Biyolojik Ajanlar ile Serum Tedavisi. Erişim:(<https://ne0zine.wordpress.com/2015/06/17/romatoid-artrit-ra-gelenekseltehdaviden-modern-biyolojik-ajanlar-ile-serum-tedavisi/>) 2015.Erişim tarihi: 17.07. 2015.
39. **van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB..** Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*; Elsevier, **1988**.
40. **Orozco G, Barton AJ.** Update on the genetic risk factors for rheumatoid arthritis. **2010**; 6(1):61-75.
41. **Zendman A, Van Venrooij W, Pruijn GJR.** Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. **2006**; 45(1):20-5.

42. **Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.** Rheumatoid arthritis. *Lancet.* **2010**; 376(9746):1094-1108.
43. **Baum J, Zwiilich SH, Ziff M.** Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia: Lea and Febiger, **1993**; 841-860.
44. Tablo-1. <https://www.medikalakademi.com.tr/romatoid-artrit/> Başak E. Romatoid Artrit, tanı ve tedavi kriterleri. *Medikal Akademi. (Elektronik. Journal)*, 2013 Erişim: <https://www.medikalakademi.com.tr/romatoid-artrit/>.
45. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1988**; 31:315-324.
46. **Emery P, Symmons DPJ**scr. 1 What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. **1997**; 11(1):13-26.
47. **Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH.** Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2012**; 71:238-41.
48. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ.** 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Rheumatism* **2010**; 62:2569-2581.
49. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJAR.** American College of Rheumatology 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. **2010**; 62:2569-81.
50. **Vencovský J, Macháček S, Šedová L, Kafkova J, Gatterova J, Pešáková V, et al.** Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. **2003**; 62(5):427-30.
51. **Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al.** Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*, **2005**; 52:2625.
52. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:328-46.
53. **Hicks JE, Joe GO, Gerber LH.** Rehabilitation of the patient with inflammatory arthritis and connective-tissue disease. In: Delisa JA, Gans BM, Walsh NE eds. *Physical Medicine & Rehabilitation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2005**:722-63.
54. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, **2014**; 73:492.

55. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:328-46.
56. **Katz WA, Rothenberg R.** Section 4: Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* **2005**; 11(2):16-27.
57. **Kwoh C, Anderson L, Greene J, Johnson D, O'Dell J, Robbins MJAR.** American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. **2002**; 46:328-46.
58. **Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al.** Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* **1996**; 22;156(14):1530-1536.
59. **Karadağ Ö, Kiraz S.** Romatoid artrit tedavisi: kısa etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2006**; 2:46-51.
60. **Cecilia P, Chung S, Anthony S.** Corticosteroids Updated 2003. *Specialist in care & Research* **2003**; 115-123.
61. **Top C, Terekci HJ.** Disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis: *Medical education*. **2008**; 28(3):387-98.
62. **Wright V, Amos R.** Do drugs change the course of rheumatoid arthritis? *Br Med J*, **1980**; 280(6219):964-6.
63. **Ryan L, Brooks P.** Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* **1999**; 11(3):161-6.
64. **Tanaka E, Yamanaka HJ.** DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). **2013**; 71(7):1199-206.
65. **Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME.** The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, **2004**; 34:465-83.
66. **Sewierkot J, Szechiński J.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep*, **2006**; 58:473-492.
67. **Breedveld FC, Dayer JM.** Leflunomide: Mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, **2000**; 59(11):841-9.
68. **Chatnam WW.** Traditional disease modifying antirheumatic drugs: gold compounds, Dpenicillamin, sulfasalazine and antimallarials. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds.) *Arthritis and Allied conditions* 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2005**:915-944.

69. **Plosker GL, Croom KF.** Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, **2005**; 65:1825-1849.
70. **Yurdakul S.** Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci* **2006**; 2(25):52-59.
71. **Fransen J, Stucki G, Van Riel LCM.** Rheumatoid Arthritis Measures. *Arthritis Rheum*, **2003**; 49:214-224.
72. **Genovese MC, Haris ED.** Romatoid Artritin Tedavisi. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Eds Arasil T (çeviri eds). Kelley Romatoloji. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2007**:1079-8.
73. **Yurdakul S.** Long acting drugs. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2006**; 2:52-9.
74. **Curtis JR, Singh JA.** Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*, **2011**; 33(6):679-707.
75. **Zvaifler NJ, Corr M.** Evaluation and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, Eds. Arthritis and Allied Conditions. 15th ed, Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, **2005**:1249-1262.
76. **Scott DL, Kingsley GH.** Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoidarthritis. *N Engl J Med* **2006**; 355:704-712.
77. **Cush JJ, Kavanaugh A.** Tnf- $\alpha$  blocking therapies. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, **2008**:501-517.
78. **Horton S, Walsh C, Emery P.** Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*, **2012**; 12(2):235-49.
79. **Taylor PC.** Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; **2015**:492-510.
80. **Cohen S, Hurd E, Cush J.** Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptör antagonist. *Arthritis Rheum*, **2002**; 46:614-624.
81. **Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *New England Journal Medicine*, **2005**; 353:1114-1123.
82. American College of Rheumatology. 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* **2008**; 59:762-784.

83. **Atzeni F, et al.** Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, **2013**; 12(5):575-9.
84. **Harris ED.** Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed, Pennsylvania: W.B. Saunders, **2001**:1001-1022.
85. **Hazes JM.** Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Eds. *Rheumatology*. 3th ed, Spain: Mosby, **2003**:915-935.
86. **Onbaşı K.** Autoimmunity and Thyroid, *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*. **2018**; 11(1):16-21.
87. **Anthony FS, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J.** Harrison's Principles of Internal Medicine-Tiroid Bezi Hastalıkları, **2013**; 2237-2239.
88. **Weetman AP.** Diseases associated with thyroid autoimmunity:explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2011**; 74(4):411-8.
89. **Smolen JS, Eberl G, Breedveld FC, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al.** Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. **1995**; 38(1):38-43.
90. **Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A.** Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheum* **2004**; 51:14-19
91. **Bruce B, Fries JF, Jor.** The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. **2003**; 30(1):167-78.
92. **Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GRJA.** Rheumatism. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. **2004**; 50(11):3408-17.
93. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 347 4. Baskı, Nisan 2019, Ankara-Türkiye.
94. **McLachlan SM, Rapoport B.** Autoimmune response to the thyroid in humans. Thyroid peroxidase: the common autoantigenic denominator. *Int Rev Immunol* **2000**; 19:587-618.
95. **McIntosh RS, Weetman AP.** Molecular analysis of the antibody response to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Thyroid* **1997**; 7:471-487.
96. **Ruggeri RM, Galletti M, Mandolino MG, Aragona P, Bartolone S, Giorgianni G, Alesci D, Trimarchi F, Benvenega S.** Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. *J Endocrinol Invest* **2002**; 25:447-54.

97. **Masuko Hongo K, Kato T.** The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review. *Nippon Rinsho* **1999**; 57:1873-7.
98. **Senturk T, Yavasoglu I, Coskun A, Bolaman Z.** Romatoid Artritli Hastalarda Tiroid Otoantikor Prevalansı. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2005**; 6:15-18.
99. **Robazzi T, Adan LJ.** Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. **2012**; 52(3):417-30.
100. **Tomer YJT.** Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. **2010**; 20(7):715-25.
101. **Barton A, Worthington JJAC.** Research. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. **2009**; 61(10):1441-6.
102. **Simmonds MJ, Gough SCJB.** The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story? **2011**; 10(2):77-90.
103. **Silman A, Ollier W, Bubel MJR.** Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. **1989**; 28(1):18-21.
104. **Andonopoulos A, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AJC.** Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. **1996**; 15(6):599-603.
105. **Shiroky JB, Cohen M, Ballachey M-L, Neville CJA.** Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. **1993**; 52(6):454-6.
106. **Magnus J, Birketvedt T, Haga H-JJS.** A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. **1995**; 24(3):180-2.
107. **Gonçalves FT, Feibelmann TCM, Ranza R, Daud MS, Taliberti BHB, Pinto RdMC, et al.** Autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis: is there really an association? **2009**; 19(1):31-4.
108. **Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LSJC.** High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. **2003**; 22(6):494.
109. **Chan A, Al-Saffar Z, Bucknall RJR.** Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **2001**; 40(3):353-4.
110. **Mousa AA, Ghonem M, Hegazy A, El-Baiomy AA, El-Diasty AJTiMR.** Thyroid function and auto-antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **2012**; 7(1):25-33.

111. Nakamura H, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. **2008**; 31(10):861-5.
112. El-Sherif WT, El SG, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MMJTE. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. **2004**; 11(2):81-90.
113. Atzeni F, Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. **2008**; 41(1):111-5.
114. Hijmans W, Doniach D, Roitt I, Holborow EJB. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. **1961**; 2(5257):909.
115. McCOY SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson ELJTJ. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **2012**; 39(5):954-8.
116. Benamour S, Zeroual B, Fares L, El Kabli H, Bettal S. "Rheumatoid arthritis in Morocco," *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires*, **1992**; 59(12):801-807.
117. Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders. **2009**; 1173(1):211.
118. World Health Organization. Iodine Status Worldwide WHO global database on iodine deficiency. Available at: <http://search.who.int/>. Accessed August **2007**.
119. Charles PJ, Plant D, Chowdhury M, Worthington J, Venables PJA. Antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in rheumatoid arthritis: environmental and genetic associations. **2011**; 70(2):88-9.
120. Tagoe CE, Zezion A, Khattri S, Castellanos PJR. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. **2013**; 33(7):1745-52.
121. Delamere J, Scott D, Felix-Davies DJJ. Thyroid dysfunction and rheumatic diseases. **1982**; 75(2):102.
122. Punzi L, Sfriso P, Pianon M, Schiavon F, Ramonda R, Cozzi F, et al. editors. Clinical manifestations and outcome of polyarthralgia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2002**.
123. Nurmohamed MTJAr. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **2009**; 8(8):663-7.
124. Cojocaru-Goffita I-R, Ciurea P, Rosu A, Musetescu A-E, Vreju F, Barbulescu A. Hypothyroidism-risk factor for treatment resistant, aggressive rheumatoid arthritis onset. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Informa healthcare telephone house, 69-77 paul street, london ec2a 4lq, england, **2010**.

- 125. Koszarny A, Majdan M, Suszek D, Wielosz E, Dryglewska MJP.** Relationship between rheumatoid arthritis activity and antithyroid antibodies. **2013**; 123(7-8):394-400.
- 126. Del Puente A, Savastano S, Nuzzo V, Esposito A, Lupoli GJC.** Rheumatology e. High prevalence of thyroid autoantibodies in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. **2003**; 21(1):137.
- 127. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.** Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87(2):489-99.
- 128. Raterman H, Van Halm V, Voskuyl A, Simsek S, Dijkmans B, Nurmohamed MJA.** Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. **2008**; 67(2):229-32.
- 129. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AEJT.** Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. **2004**; 14(6):443-6.
- 130. Mousa A, Ghonem m, Hegazy A, El Biomy A, El-diasty A.** Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritli Mısır hastalarında tiroid fonksiyonu ve oto-antikorlar. *Trends Med Res* **2012**; 7:25-33.
- 131. El-Sherief W, El-Gendi M, Ashmawy H, Salama M.** Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte tiroid bozuklukları ve otoantikorlar. *Mısır J. Immunol* **2004**; 11:81-90.
- 132. Chan A, Al Saffar Z, Buchnall R.** Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte tiroid hastalığı. *Romatoloji* **2001**; 40:353-354.
- 133. Uyar S, Abanonu GB, Okuroğlu N, Daşkin A, Demirtunç RJH.** Romatoid artritli hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlarının değerlendirilmesi, 125.



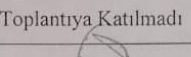
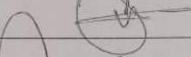
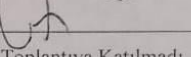
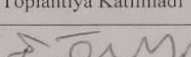

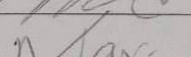
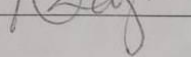
## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

#### T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
91	4 Eylül 2019

KARAR NO 4- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Didem Arslan Taş yönetiminde,, Doç. Dr. Mehtap Evran'ın, Uzm. Dr. Yasemin Aktar'ın, Uzm. Dr. Emrah Koç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Erkan Kayar tarafından yürütülmesi öngörülen, "Romatoit Artritli Hastalarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı ve Kliniğe Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı		
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı		
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı		
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı		
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye		
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye		
			
			

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana  
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

## Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

Romatoid artritli hastalarda otoimmün tiroidit sıklığı ve kliniğe etkisi

Romatoid atrit (RA), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte, otoimmün karakterli, eklem tutulumunun ön planda olduğu, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Bu çalışma ile kliniğimizde takipli RA hastalarında otoimmün tiroidit sıklığı ve kliniğe etkisi değerlendirilecektir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuz ÇÜTF Romatoloji/İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen RA tanılı hastalardan oluşacaktır. Bu çalışmada hastalığınız gereği yapılan rutin poliklinik muayenesinde bireylerin yaş, cinsiyet, aldığı tedavi, varsa yakınmaları, fizik muayeneleri, laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntülemeleri ve aktivite skorlamaları bir veri formu aracılığı ile kaydedilecektir. Hastaların rutin poliklinik kontrolleri devam edecek, tetkik ve tedavileri aksatılmayacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır. Ek bilgi için 05354620172 telefon numarası ile Dr. Erkan Kayar ile iletişime geçebilirsiniz.

**Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-  
soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz**

Söz Konusu Araştırmaya, Yukarıda Belirtilen Koşullar Çerçevesinde Hiçbir Baskı Ve Zorlama Olmaksızın Kendi Rızamla Katılmayı Kabul Ediyorum.

### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Erkan KAYAR  
**Doğum Tarih ve Yeri** : 25.04.1988 / SİİRT  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı  
Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA  
**Telefon** : 0535 462 01 72  
**E-posta** : erkankayar72@hotmail.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Görev Yerleri** : Şanlıurfa Kadın Doğum Devlet Hastanesi  
Çukurova Üniversitesi Balcalı Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce