

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Barış YILMAZER

**ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİPLİ BİYOLOJİK
TEDAVİ ALAN ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ
TEDAVİ YANIT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Beliz ÇAMUR

EDİRNE-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimde desteklerini esirgemeyen değerli hocam Romatoloji Öğretim Üyesi Doç. Dr. Barış YILMAZER'e;

Hekimlik mesleğini öğrendiğim ve eğitimimde emeği geçen, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

İstatistiksel değerlendirmede katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Doç. Dr. Fatma Nesrin TURAN ve Dr. Öğr. Üyesi Selçuk KORKMAZ'a;

Katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'e;

Eğitim sürecimi beraber geçirdiğim ve birçok anılar paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarım ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tüm sağlık personellerine;

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen ve bana her zaman destek olan canım annem, ablam ve özlemle andığım babama.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ROMATOİD ARTRİT.....	3
TARİHÇE.....	4
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
ETYOPATOGENEZ.....	5
GENETİK.....	8
KLİNİK BULGULAR.....	9
LABORATUVAR BULGULARI.....	13
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	14
TANI VE SINIFLAMA KRİTERLERİ.....	14
ROMATOİD ARTRİTTE AKTİVİTE İNDEKSLERİ.....	17
TEDAVİ.....	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR.....	29

TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKÇA.....	55

EKLER



SİMGE VE KISALTMALAR

RA:	Romatoid artrit
RF:	Romatoid faktör
Anti-CCP:	Sitrulinlenmiş peptidlere karşı antikor
TNF-α:	Tümör nekroz faktör alfa
IL-1:	İnterlökin 1
IL-6:	İnterlökin 6
ACR:	Amerikan Romatoloji Derneği
EULAR:	Avrupa Romatizma Derneği
DMARD:	Hastalık modifiye edici anti-romatik ilaçlar
HLA :	Human Leökosit Antijen geni
RANKL:	Nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü
RANK:	Nükleer faktör κ B ligandının reseptör
PTPN22:	Protein tirozin fosfat nonreseptör tip 22 geni
MHC:	Major histocompatibilite kompleks geni
PADI:	Pepdil arjininden sitrulin oluşumunu katalizleyen enzim geni

TNFAIP3:	Tümör nekroz faktör, alfa-bağımlı protein 3 geni
STAT3:	Sinyal çevirici ve aktive edici transkripsiyon 3 geni
CYP19:	Aromataz sitokrom P450
IFN-γ:	İnterferon gama
IgG:	İmmunglobulin G
IgM:	İmmunglobulin M
IgA:	İmmunglobulin A
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
ARA:	Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)
CRP:	C-reaktif protein
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
DAS-28:	Hastalık aktivite skoru
SDAI:	Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi
CDAI:	Klinik hastalık aktivite indeksi
VAS:	Vizuel ağrı skalası
HAQ:	Sağlık Değerlendirme Formu
CD20:	B lenfosit yüzey markerı
CTLA-4:	Sitotoksik T lenfosit antijen 4 immunglobulini
COX-2:	Siklooksijenaz 2 enzimi
HCQ:	Hidroksiklorokin
CQ:	Klorokin
SSZ:	Salazoprin
AZA:	Azatiopurin
LEF:	Leflunomid

MTX:	Metotreksat
HBs Ag:	Hepatit B yüzey antijeni
Anti HBs:	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan immunglobulin G yapısında antikor
Anti HBc Total:	Hepatit B cor antijenine karşı oluşan immunglobulin G yapısında antikor
Anti HCV:	Hepatit C virus antikor
PPD:	Tüberkulin deri testi
Quntiferon:	Tüberkuloz doğrulama testi
mm:	Milimetre
m²:	Metrekare
iv:	İntravenöz
im:	İntramuskuler
MİN:	Minimum
MAX:	Maksimum
GFR:	Glomeruler filtrasyon hızı
ml:	Mililitre
dk:	Dakika

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit, eklem hasarıyla seyreden otoimmün bir hastalıktır. Toplumun yaklaşık %1'ini etkiler ve kadınlarda erkeklere oranla daha fazla gözlenir. Patogenezinde, MHC sınıf II genlerinden özellikle HLADR01/04 varlığında oluşan oto-antikor ve sitokinlere bağlı sinovit gelişimi hakimdir.(1,2) Etiyolojisinde en önemli çevresel etken sigaradır.(2) El bileği, eldeki proksimal interfalangeal eklemlerde ağrı ve sabah tutukluğu olması tipiktir. Seyri esnasında ekstra-artikuler bulgular gözlenir. Bunlar arasında; romatoid nodüller, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, periferik nöropati, glomerulonefrit gelişimi sayılabilir.(4) Tanı ve sınıflamada 2010 ACR/EULAR kriterleri kullanılır. (14) Laboratuvar bulguları olarak spesifik testi olmayan RA'da, ESR ve CRP'de artış beklenirken; RF ve Anti-CCP pozitifliği görülebilir. (2,3)

Romatoid artritte temel tedavi hedefimiz, hastalarda gelişebilecek eklem erozyonlarını önlemek ve bu erozyonların yol açacağı fonksiyonel kısıtlamaların önüne geçmektir. Tedavide ilk tercih edilen ilaç grubu sentetik DMARD'lardır. (14,54) Metotreksat, bunların içindeki öncü ilaçtır.(14) Sentetik DMARD'lara ek olarak NSAİİ ve glukokortikoidler kullanılır. (20,54) Sentetik DMARD'lar ile yeterli tedavi yanıtı alınamadığı yada yan etki gelişmesi halinde biyolojik ajanlara geçilmelidir.(2,54) Biyolojik DMARD'lar içinde TNF- α inhibitörleri ile CD20'e karşı oluşturulan monoklonal antikor olan rituksimab, IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab, CTLA-4 füzyon proteini olan abatacept yer alır. TNF- α inhibitörleri adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab'dır. (19,54) Bu tedaviler sonucunda yanıt değerlendirmesi DAS-28 ve CDAI adı verilen başlıca aktivite indeksleriyle yapılır. (16)

Çalışmamızın amacı; Romatoid artrit hastalarında biyolojik ajanlara karşı tedavi yanıt oranlarının değerlendirilmesi ve ilaçta kalma süresini etkileyen faktörleri saptamaktır. Çalışmanın sonunda biyolojik ajanda kalma süresini, cinsiyet, tanı yaşı, hiperlipidemi varlığı, kronik böbrek hasarı, steroid kullanımı, tedavi öncesi ESH değeri, HbsAg pozitifliği, VAS hekim değeri, tedavi öncesi CRP değeri, Anti-CCP pozitifliği ve biyolojik tedavi altında takip süresinin etkilediği gösterilmiştir.



GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit; otoimmün aracılı persistan sinovit, sistemik inflamasyon ve oto antikor varlığı (özellikle romatoid faktör ve sitrulinlenmiş peptidlere karşı) ile karakterize bir hastalıktır. (1,2) Kontrol altına alınmadığı takdirde eklem hasarı, iş gücü kaybı, azalmış yaşam kalitesi ile sonuçlanabilir. (2)

Romatoid artritte özellikle el ve ayaklardaki eklemler başta olmak üzere multipl eklemlerde hassasiyet klinikte görülebilir. Birçok hasta 1 saatten fazla süren sabah tutukluğundan yakınıdır. (4)

Hastaların %80'inin kanında RF (romatoid faktör), Anti-CCP ya da her ikisi de pozitif saptanır. RF pozitif ise seropozitif; RF negatif ise seronegatif RA ismi verilir. (4)

Romatoid artrit hastalarında karakteristik histolojik görüntü sinovyumla kıkırdak/kemik yüzeyleri arasında bulunan tabaka halindeki “pannus” dokusudur. Bu tabaka inflamatuvar yada non-inflamatuvar başka artritlerde gözlenmez. Pannus, Latince “örtü” yada “çevreleyici” anlamları taşır. Sinovyumdaki inflamatuvar hücrelerden sekrete edilen sitokin ailesinin prototipi TNF- α olup; inflamatuvar artrit oluşumunda kritik bir rol oynadığı ön görülmüştür. TNF- α 'nın yanı sıra patogeneze rol alan diğer sitokinlerden IL-1 ve IL-6 birbirlerinin etkilerini sinerjistik etkiyle artırır. (4) Bu olaylar zinciri kemik hasarı ve erozyonla sonuçlandığı düşünülür.

Romatoid artritte prognozun belirlenmesi ve uygun tedavinin düzenlenmesi amacıyla sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. 1987'de Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology (ACR)) tarafından kriterler belirlenmiştir. (4)

Tedavide ise hastalık modifiye edici ajanlar (Disease-modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)) anahtar konumundadır. Sistemik inflamasyon ve sinoviti baskılayarak fonksiyon kazanımını sağlarlar. Sentetik DMARD grubu ilaçlardan başı çeken metotreksat tek başına kullanılabileceği gibi diğer ilaçlarla da kombine edilebilir.(2,54) Biyolojik ajanlar ise sentetik DMARD'lar ile kontrol altına alınamayan artritlerde yada sentetik DMARD grubu ilaçlara bağlı toksisite geliştiğinde devreye girerler. Tümör nekroz faktör inhibitörleri ilk biyolojik ajanlar olup bunu abatacept, rituksimab ve tocilizumab takip eder. (2)

Sonuçta; romatoid artrit klinik yönetiminde temel hedef, vakit kaybetmeden tanıyı koyarak etkin bir şekilde tedavi etmek, remisyon sağlamak ve uzun dönem komplikasyonlardan hastayı korumaktır. (5)

TARİHÇE

İnsanlarda bilinen ilk artrit bulguları, Amerika Birleşik Devletleri'nde Tennessee'de bulunan milattan önce 4500'lü yıllara ait iskeletlerde tespit edilmiştir. Amerikan yerlilerine ait bu iskeletlerde romatoid artrit bulgularına rastlanmıştır. Milattan önce altıncı yüzyılda Hipokrat, romatizmal hastalıklar ile yoğun olarak uğraşmış, eklem ağrılarını beyinden eklemlere akan kötü vasıftaki sıvının neden olduğunu düşünerek eski Yunan dilinde akan sıvı anlamı taşıyan "*rheuma*" kelimesini kullanmış ve romatoid artrit ismi babası olmuştur. (7)

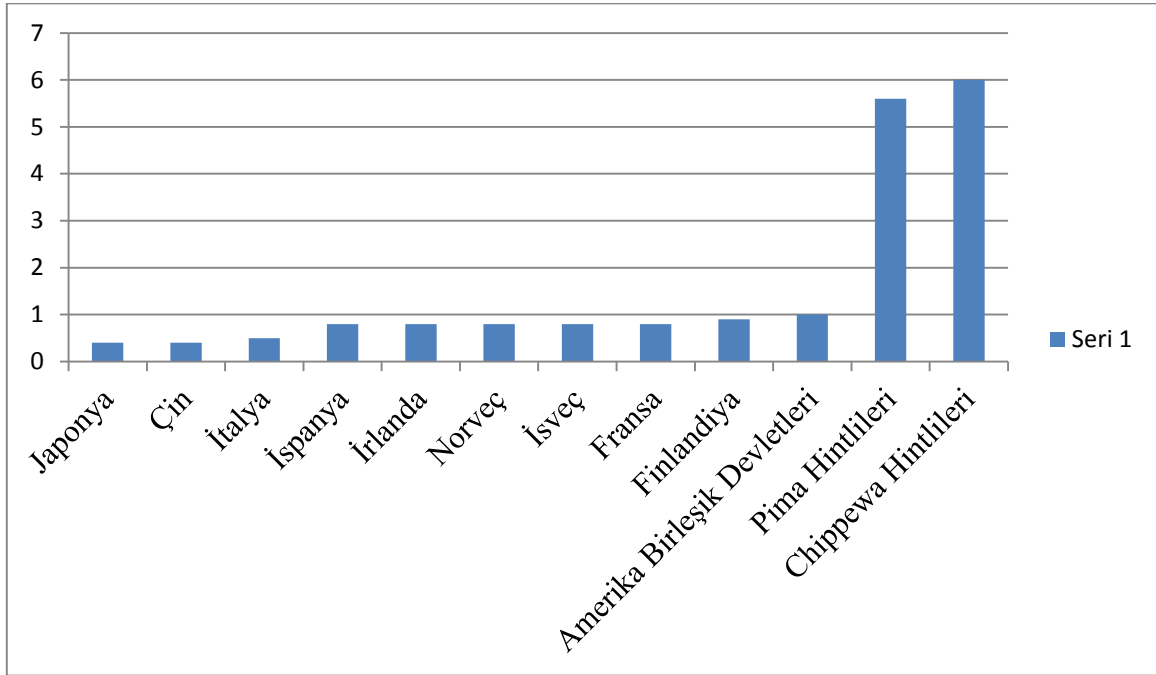
Romatoid artrit, Sir Alfred Garrod tarafından 1859'da tanımlanmıştır. 1907 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod Romatoid artrit ayrımını diğer eklem hastalıklarından modern bir şekilde yapmış ve tek bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1940 yılında Waaler ile 1948 yılında Rose ve arkadaşları romatoid faktörü (RF) keşfetmişlerdir. Böylece romatoid artritteki otoimmün mekanizmaların açıklanmasına olanak sağlamışlardır. (6)

EPİDEMİYOLOJİ

Endüstriyel ülkelerde romatoid artrit yetişkin populasyonun yaklaşık %0,5-1'ini etkiler ve her sene 100.000'de 5-50 arası yeni vaka tanımlanmaktadır.(2) Kuzey yarımkürede hastalığın ortaya çıkma ihtimali kuzeyden güneye gidildikçe azalmaktadır. (8) Hastalık, kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görülmekte ve yaşla birlikte sıklığı ve şiddeti artmaktadır. En sık dördüncü ve beşinci dekada başlamaktadır. Tüm dünyada ve her ırkta görülebilir, ancak hastalığın şiddeti ve insidansı Afrika Sahra Çölü güneyinde ve Karayipli siyahilerde daha azdır. (3) Buna karşın; Pima Hintlileri'nde romatoid artrit prevalansı %5,3, Chippewa Hintlileri'nde ise %6,8 bulunmuştur. Çin ve Japonya gibi Uzak Doğu Asya toplumlarında prevalans düşüktür. (9)

Pozitif aile öyküsü hastalık riskini, aile öyküsü olmayanlara göre 3 ile 5 kat arası artırmakta, özellikle tek yumurta ikizlerinde ise risk daha yüksek olmaktadır. (8) Yapılan çalışmalarda dizigotik ikizler ile monozigotik ikizlerdeki romatoid artrit gelişme riski karşılaştırıldığında, monozigotik ikizlerdeki riskin 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.(8) Farklı coğrafi bölgelere göre romatoid artrit prevalansı Tablo 1’de (9) gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı coğrafi bölgelere göre romatoid artrit prevalansı (9)



ETYOPATOGENEZ

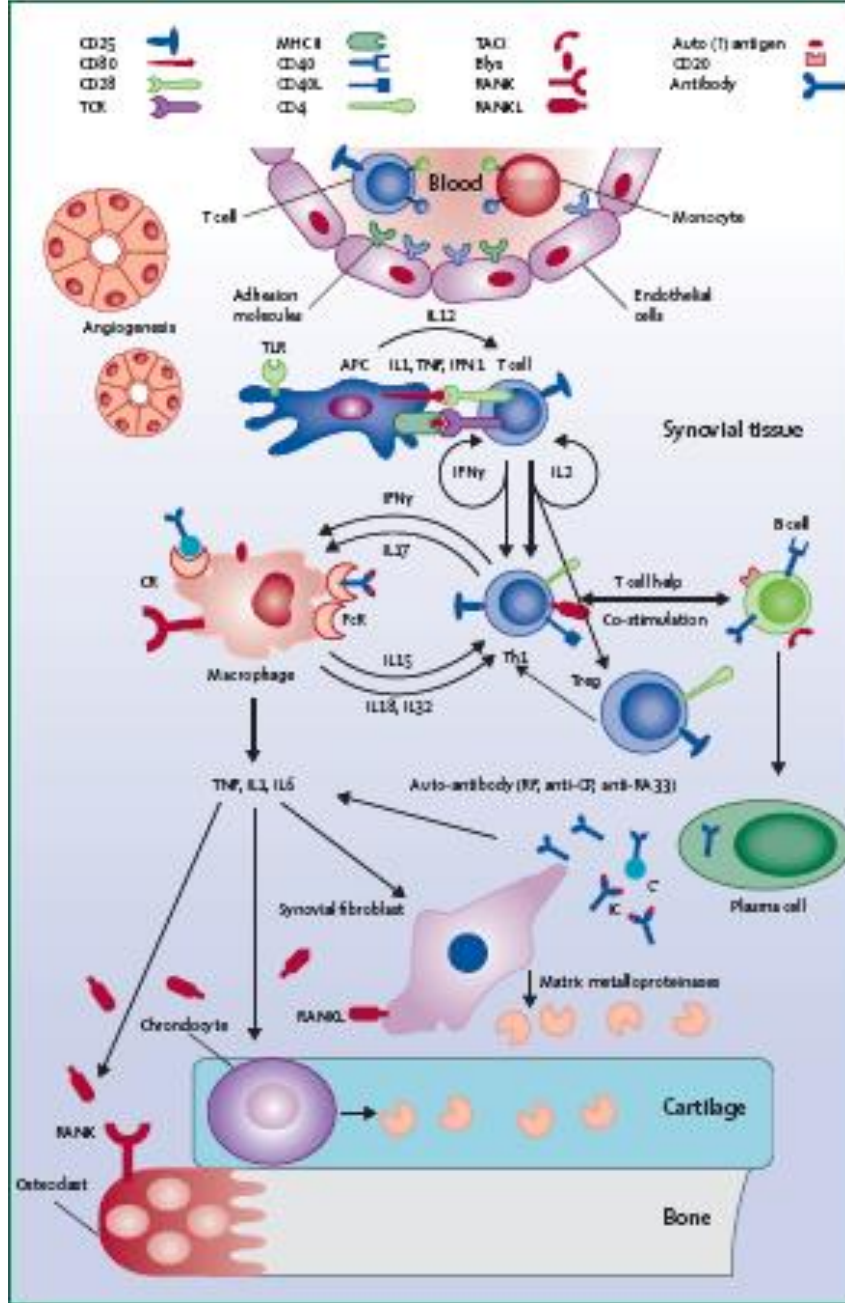
Romatoid artrit etyolojisi halen tam olarak bilinmese de, otoimmün hastalıklar grubu içinde inflamatuvar olaylar zincirinin en iyi açıklandığı hastalıktır. (2,3) Primer etyopatogenezin otoimmün disfonksiyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür.(1) Romatoid artrit gelişiminde %50 risk, genetik zemine atfedilmiştir. (2) İmmun-modülatör ve regülatuar genlerin 100’den fazla protein yapısındaki ürünü, hastalık gelişimiyle ilişkilidir. Romatoid artrit gelişiminde HLA DRB1 alellerinin rolü 25 yıldır bilinmektedir.(9) Genetik zemin üzerine eklenen güçlü dış etkenler arasında; sigara kullanımı, silikozis gibi pulmoner maruziyetler, vitamin D eksikliği ve obezite sayılabilir.(1) Bunlardan en önemlisi ise sigaradır. Sigaranın romatoid faktör oluşumunu sağladığı da çalışmalarda gösterilmiştir. (9) Bundan başka; romatoid artrit ile diyet arasındaki ilişki incelenmiş, net olmasa da bazı çalışmalar omega-3 etkisini ortaya koymuştur. Özellikle eikosapentaenoik asit gibi yağ

asitlerinin, inflamasyonda rol alan sitokinlerin kaynağı olan araziidonik asitle yarıştığı ve RA gelişimini engellediği ihtimali mevcuttur. (9)

Buna ek olarak; kadınlardaki bazı hormonların romatoid artrit gelişiminden koruduğu da düşünülmektedir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve gebelikte romatoid artrit riski azalmaktayken, post-partum dönemde bu risk artmaktadır. Yine ilk gebelik sonrası emzirme döneminde RA gelişim riski yüksek görülmüştür. (9) Ebstein-Barr Virüsü, Parvovirus, Proteus ve Mycoplasma, RA gelişimine neden olabileceği gibi gastrointestinal trakttaki mikroorganizmalar da uzun vadede konakçı toleransını bozarak immun regulasyonu baskılar ve hastalık gelişiminde sorumlu olabilmektedir. (1,9) Bunlar *Porphyromonas gingivalis* yada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi oral mukozada bulunan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar mukozal doku sitrulinizasyonuna neden olarak immun reaktif kişilerde sitrulinlenmiş dokulara karşı T ve B hücrelerde aberran uyarı oluşturarak oto-antikör üretimine yol açmaktadırlar. Diğer taraftan artiküler hasar oluşumunda lokal mikrotravmalar, mikrovasküler bozukluklar yada periartiküler osteoklast aktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmektedir. (1)

Osteoklast aktivasyonuna neden olarak, dolaşımda sitrulinlenmiş dokulara karşı oluşan oto-antikörlerin ve immunkomplekslerin varlığı suçlanmıştır. Romatoid artritte sinovyal dokuda, T ve B lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ile sinovyal fibroblastlar, aktive stromal hücreler ve hasarlanmış ekstra-sellüler matriks yoğun şekilde bulunur.(1) Bu hücrelerin sinovyal ortamı infiltre etmeleri, inflamatuvar kaskattaki anahtar rol oynayan aşırı şekilde TNF α ekspresini yaratır. TNF α hem sinovyal inflamasyonun oluşumunda hem de eklem hasarında rol oynar. TNF α aracılığıyla T ve B lenfosit, makrofaj ve sinovyal fibroblast aktivasyonu devam ettirilir. Ortamda artan bir diğer medyatör ise IL-6'dır. IL-6 da TNF α gibi inflamasyonun devamını ve eklem hasarını sürdürür. Diğer pro-inflamatuvar vasıftaki sitokinlerden IL-1 ise romatoid artrit patogenezinde IL-6'ya göre daha az etkili olmakla beraber juvenil romatoid artrit ve Still hastalığı patogenezinde etkindir. Romatoid artritte eklemlerde en çok etkilenen hücreler sinovyal ve kıkırdak hücreleridir. Ortamda artan proinflamatuvar sitokinlerin sinovyal hücreleri fibroblast benzeri ve makrofaj benzeri hücrelere farklılaştırdığına inanılır. Romatoid artritteki deneysel modellerde fibroblast benzeri sinovyal hücrelerin kıkırdak dokuya saldırdığı saptanmıştır. Bir yandan da T ve B lenfositler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), pro-osteoklastlar üzerindeki reseptörüne bağlanarak (RANK) osteoklast dönüşümü ve aktivitesini artırır. Böylece artan osteoklast aktivitesi nedeniyle kemik dokuda

erozyonlar gelişir.(2,8) Tüm bunların bir araya gelmesiyle eklem hasarının geliştiği düşünülmektedir. Bu olaylar zincirinde ilk tetiklenen mekanizmanın hangisi olduğu henüz netleşmemiştir. Bazı kaynaklarda fibroblast benzeri sinovyal hücrelerin eklem hasarını başlatan faktör olduğu savunulur. (2) RA patogenezi şekil 1 (18)' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Romatoid artritte T hücrelerin yeri (18)

Romatoid artritte sinovyal değişiklikler (18)

Eklem boşluğunda karşılıklı kemik yüzleri, kıkırdak içerir ve kapsülle çevrilidir. Kapsülün iç yüzünde, fibroblast benzeri sinovitler yerleşmiş şekilde bulunarak eklem sıvısı üretmektedir.

Romatoid artritte sinovyum fibroblast benzeri sinovitler, makrofaj benzeri sinovitler, makrofajlar, T ve B lenfositler ile infiltre haldedir. Makrofajlar, immunk omlekslerin Fc- γ reseptörlerine bağlanmasıyla ve komplemanların makrofaj yüzeyinde bulunan reseptörlerini aktifleştirmesiyle TNF- α gibi medyatörler sekrete ederler. Romatoid artritteki kronik eklem hasarını açıklamak için modeller geliştirilmiştir.(2) Bly=B lenfositler C'=kompleman CP=sitruilinlenmilpeptid CR=kompleman reseptörü. FcR=IgG'nin Fc reseptörü IC=immunkompleks IFN=interferon. IFN1=tip1 interferon. IL=interlökin. RF=Romatoid factor. TACI=transmembran aktivator ve kalsiyum modulator ve cyclofilinl igand interactor. TCR=T-hücre reseptörü. Th1=T-helper 1 hücresi. TLR=Toll-like receptor. Treg=regulator T hücresi.(18)

GENETİK

Romatoid artrit gelişiminin toplumlar ve aileler arası değişiklik göstermesi, genetik yatkınlık olduğunu destekler niteliktedir. Yapılan çalışmalarda, tek bir nukleotid polimorfizmine bağlı oluşan 30'dan fazla genetik bölgenin romatoid artrit gelişiminde etkili olduğu tanımlanmıştır. PTPN22 ve HLA genleri haricinde major patojenik gen mevcut değildir ve bu 30 genetik bölge, DNA sarmalının 2 mm'lik kısmında yerleşmiş durumdadır. (2) MHC sınıf II ailesinden olan 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA gen ailesinden, HLADRB101/04 en mühim olan patojenik gendir. (1,9) HLADRB101/04 geni T hücrelerinde co-stimulatuar yolaklarda (CD28, CD40, kemokinler ve IL-6 sitokinleri gibi sitokin reseptörleri), post-translasyonel modifikasyon enzimlerinde (örneğin post-translasyonel modifikasyonda pepdil arjininden sitruilin oluşumunu katalizleyen PADI) ve intrasellüler regulatuar yolaklarda (örneğin PTPN22, TNFAIP3, STAT3) görev alan ürünler kodlarlar. Tüm immün aktivasyon ya da azalmış immün regulasyonda merkez konumundadırlar. HLADRB101/04 geni pozitif kişilerde sigara kullanımı, hastalık gelişiminden major sorumlu etken olarak bulunmuştur. (1) Romatoid artrite yatkınlık açısından HLA alelleri de kendi aralarında farklılık gösterirler. Örneğin; HLADRB1*0404, HLADRB1*0101'e göre patogeneizde daha etkili bulunmuştur. Sadece HLADRB1*0101 taşıyan bireylere göre HLADRB1*0401/*0404 heterozigot olan bireylerin daha çok risk altında olduğu gözlenmiştir. Norfolk Toplum Tabanlı Artrit Kayıt Sistemine dayalı yapılan çalışmalarda HLADRB1 alellerinin, Romatoid artrit kriterlerini karşılayan kişilerde kontrol grubuna göre risk artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(9) HLA alelleri varlığında dolaşan antijenlerde

post-translasyonel argininden sitruline olan modifikasyonun kolaylaştığı ve self-toleransın azaldığı ortaya konmuştur. (2)

İkiz hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda romatoid artrit ile HLA ilişkisinin genetik temelini ancak %50'sini açıklayabildiği gösterilmiştir. Bu da akıllara MHC dışı genlerin etkili olup olamayacağı sorusunu getirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Japonya'da non-MHC genlerle ilgili çalışmalar yapılmaktaysa da HLA ve romatoid artrit arasındaki kadar güçlü bağ olan genler saptanmamıştır. Ancak alternatif araştırmalar sonucunda kortikotropin relasing hormon, CYP19 (östrojen sentaz), IFN- γ ve diğer sitokinlerle romatoid artrit arasında bağlantı olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Örneğin; TNF alelleri ile romatoid artrit arasında ilişki olabileceği gösterildiyse de HLA ile TNF-c1 ve TNF-b3 alelleri birbirlerinden bağımsız bulunmuştur. Diğer otoimmün hastalıklara neden olan genlerle romatoid artrit bağlantısı araştırılmış ve insulin bağımlı diyabet ile romatoid artrit gelişimi arasında ilişki olabileceği tespit edilmiştir. Romatoid artritteki gerçek problemin ne olduğu ve bu bulguların doğruluğu tartışılırken, net olan şu ki: Romatoid artrit heterojen bir hastalıktır ve buna bağlı araştırmalar başarısız kalmaktadır.(9) HLADRB1 fenotipinin kontrol ve hasta gruplarına göre sıklığı Tablo 3'de (9) verilmiştir.

Tablo 2. HLADRB1 fenotipinin kontrol ve hasta gruplarına göre sıklığı (9)

HLA DRB1 fenotipi	Kontrol grubu (n=286)	Hasta grubu (n=680)	Odds ratio (95% güvenlik aralığı)
*0101/2	62	155	1,0 (0,8-1,5)
*04	100	306	1,5 (1,1-2,0)
*0401	63	204	1,5 (1,1-2,1)
*0404	10	77	3,5 (1,8-6,8)
*0405/8/9	5	19	1,6 (0,6-4,3)
*1001	3	17	2,4 (0,8-7,8)
Ortak epitop pozitifliği	127	400	1,8 (1,4-2,4)

KLİNİK BULGULAR

Romatoid artritli hastaların değerlendirilmesi ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile başlar. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. (10) Hastaların öykülerinde inflamatuvar artrit

güçlü ve tipik özellikleri yer alır. Eklem ağrısı oldukça yaygındır. Genellikle, hastalar el küçük eklemlerini tutan poliartrit tablosuyla başvururlar. Ancak başlangıç döneminde monoartrit de görülebilir. Hastalarda eklem bulguları neredeyse bir gecede gelişebileceği gibi birkaç aylık periyotta yavaş şekilde de olabilir. Sabah tutukluğu birkaç saat sürebilir. (4) Ağrı sıklıkla sabahları ve uzun istirahat dönemi sonrası fazladır ve aktiviteyle azalır. Uzun dinlenme dönemleri arası ise aynı kalır. (10) Şikayetler arasında “bez sıkamadım ve kahveyi iki elimle tutmak zorunda kaldım” yaygındır.(4) Yumuşak dokuda şişlik ve kavrama gücünde azalma durumu sıkça dile getirilir. Ayaklarda ise metatarsal bölgede rahatsızlık hissi baskındır ve “ayakkabı içinde taş hissi”nden şikayet edilir. (4)

Eklem rahatsızlıklarına ciddi halsizlik, kilo kaybı ve iştahsızlık eşlik edebilir ve eklem tutulumundan önce başlayabilir. Bu konstitusyonel semptomlar herhangi bir yaşta olabilirken erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülür. (4)

Romatoid artrit eklem dışı bulguların da olabildiği bir sistemik inflamatuvar hastalıktır. Vaskülit, vaskülit ilişkili nefropati, perikardit, plörit, glomerulonefrit, sklerit/episklerit, Felty Sendromu, romatoid nodüller, akciğer parenkim tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı) bu manifestasyonlar içerisindedir. (4,11) Hastalarda başlangıçta kızarıklık, ateş, baş ağrısı, görme bozukluğu yada plevroperikardiyal semptomlar genellikle gözlenmez.(4)

Eklem Bulguları

Romatoid artritteki eklem tutulumu diğer vakalardan tipik bir şekilde ayrılır. Etkilenen eklemler proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal, el bileği, dirsek, omuz, kalça, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemleri içerir. Eklem ağrısı, kronik inflamatuvar sinovyal proliferasyonla ilişkili olarak süregelen, ara ara dalgalanma gösteren şiddette olabilir. Buna karşın; diz ve kalçadaki mekanik özellikteki ağrılar, akut ve keskin vasıfta olup, hareketle artar ve dinlenmekle azalır. Hastalar sıklıkla fizik muayenede saptanamasa da özellikle metakarpofalangeal eklemlerdeki şişlikten yakınırlar. Öyle ki; şişmiş eklemlerindeki yüzüklerinin boyutunu yeniden yaptırmış olabilirler. Fleksör tenosinovitlere sekonder “tetik parmak” gelişebilir. (4)

Fizik muayenede sinovyanın kontrol dışı proliferasyonun sonucu olan Latince “örtü” anlamındaki “pannus”u fark etmek, tanıda kilit rol oynar. Pannus, romatoid artritte kıkırdak, kemik doku ve bağların erozyonuyla oluşan invazif kısımdır.(10) RA’da eklem muayenesinde ısı artışı ve kızarıklık genellikle görülmesi de cilt ile kemik ve kıkırdak doku arasında ele gelen “hamursu” yada “ezilmiş” doku hissi, kemik yapıda büyüme, palpasyonda fluktuasyon

hissi sinovit varlığına işaret eder. Bazı kaynaklar, palpasyondaki bu sinovyal proliferasyona “sinovit” teriminden ziyade “sinovyal kalınlaşma” deyimini kullanmaktadır. (4)

Eklem Dışı Bulgular

Ekstraartikuler manifestasyonlar (laboratuar bulguları hariç), hastalığın seyri esnasında hastaların %40'ında olabilmektedir. Bazı ekstra artikuler hastalıkların (vaskülit, vaskülit ilişkili nefropati, perikardit, plörit, glomerulonefrit, sklerit/episklerit, Felty Sendromu) insidansı RA populasyonu içinde her yıl %1 düzeyinde saptanmaktadır. Son yıllarda romatoid vaskülitte olduğu gibi diğer tutulumların da insidansı azalmaktadır. (4) Ekstra artikuler tutulum olan vakalardaki mortalite, ekstra artikuler tutulumun eşlik etmediği ancak; demans, malignite, kalp ve akciğer hastalığı gibi komorbideteleri olan vakalara göre 5 kat daha fazla olmaktadır. Azalmış yaşam süresi özellikle vaskülit, perikardit, plörit, Felty Sendromu, amiloidoz gibi durumların varlığında gelişmektedir. Romatoid faktör varlığı, sitrulinlenmiş peptidlere karşı oto-antikör varlığı, sigara maruziyeti ve HLADRB1*04 gen pozitifliğinin romatoid artrit seyrinde ekstra artikuler tutulumu artırdığı saptanmıştır. Diğer genetik markerlardan olan ve T lenfosit alt gruplarında bulunan katil immunglobulin benzeri reseptör ekspresyonunu düzenleyen HLAC*03 geninin romatoid artrit vaskülit gelişimiyle ilişkili olabileceği teyit edilmiştir. (4)

Cilt tutulumu olarak; subkutan nodüller romatoid faktör pozitifliğinde sıklıkla gelişirken, romatoid faktör negatif vakalarda nadirdir. Nodüller genellikle bası altında kalan bölgeler olan el bileği, parmak eklemleri, iskial ve sakral bölge, oksipital bölge ve Achilles tendonu'nda oluşur. Diğer cilt tutulumları içinde Sweet Sendromu ve pyoderma gangrenosum yer alır. (4)

Romatoid artritteki hematolojik tutulumun başında anemi gelmekle beraber; eritropoietin sekresyonunda azalmaya ve dalakta eritrosit yıkımının artmasına bağlı normokromik normositiktir. Trombositler, romatoid artritte sıklıkla aktifleşmiş olup; trombositoz düzeyi tutulan eklem sayısına bağlı olarak değişir. Trombositopeni Felty Sendromu gibi durumlarda olmak üzere daha nadir tespit edilir. Lenfadenopati aktif RA'da sıktır. Non-hodgkin lenfoma gelişim riski RA'da artmıştır. Romatoid artrit ek olarak splenomegali ve lökopeni gelişmesi Felty Sendromu olarak tanımlanmıştır. (4)

Pulmoner tutulum sık olmakla beraber erkeklerde daha fazladır. Eksuda vafında plevral efuzyon gelişirken, parankimal pulmoner nodüller romatoid faktör pozitif hastalarda asemptomatik mevcut olabilir. Ayrıca parenkimde perifere yerleşen, 1 cm'den büyük, çoklu

nodüllerle ve pnomokonyozla karakterize Caplan Sendromu da romatoid artrit eşlik eden bir diğer akciğer tutulumudur. Pnomokonyozlar arasında silika ve asbest maruziyeti yer alır. Pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, obstruktif hava yolu hastalığı ve üst hava yollarında kriko-aritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak obstruksiyon riski de RA'da artar. (4)

Romatoid artrit; kronik inflamasyon, vaskülit, amiloidoz, serozit, valvülit ve fibrozis mekanizmalarına yol açarak kardiyak ve non-kardiyak vasküler hastalıklara neden olabilir. Romatoid artritteki en sık saptanan kardiyak tutulum perikardittir. Non-spesifik myokardit nadirdir. Konjestif kalp yetmezliği RA hastalarında daha sık olup valvuler lezyon, aort damar anormallikleri ve koroner arterit sıklığı da artmıştır. (4)

Romatoid artritteki en sık göz tutulumu keratokonjunktivit sikka'dır. Keratokonjunktivit sikka artrit korele değildir. Hastaların yaklaşık %10'unu etkiler. Ancak; episklerit genellikle RA aktivitesiyle bağlantılı olarak gözlenir. Sklerit, daha nadir gözlenirse de vaskülit kliniği ile ilişkilidir. Diğer göz bulguları olarak üveit, ülseratif keratit sayılabilir. (4)

Periferik nöropatiler ise romatoid artritte sinovites ekonder, tuzak nöropatiler şeklinde, bası altında kalmaya bağlı gelişebilir. Buna benzer atlantoaksiyal subluksasyon varlığında nörolojik hasar gözlenebilir. Diffuz sensorimotor nöropati ya da mononöritis multipleks daha az sayıdaki hastada saptanabilirken, bunların varlığı iskemik nöropatinin olduğu küçük damar vaskülitleriyle koreledir. Ateş ve baş ağrısıyla beraber diffuz granülomatöz paki-menenjit tablosu nadir bir tutulum paternidir. (4)

Eklem hasarına sekonder kullanılmayan kasların atrofiye uğraması nedenli kas zayıflıkları sıkça mevcuttur. Nutrisyonel problemler, nörolojik disfonksiyon da bu tabloyu şiddetlendirir. (4)

Romatoid artritli hastalar kronik böbrek hasarı açısından yüksek risklidir. Low-grade membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit, amiloidoza sekonder nefrotik sendrom gelişimi tanımlanmıştır. Mezangial glomerulonefrit ve amiloidoz en sık görülen renal tutulum tipleridir. Mezangioproliferatif glomerulonefrit varlığı sistemik tutulumun olduğunu işaret eder. (4)

Küçük damar vaskülitleri RA'da görülebilen bulgulardır. Sublinik vaskülitler romatoid faktör pozitif hastalarda daha sıktır. Deri ve labial tükruk bezlerinde immun depozitler birikebilir. Küçük ve orta çaplı arterlerdeki inflamasyon, ekstremitelerde, periferik sinirlerde ve diğer organlarda komplikasyon oluşturabilir. HLADRB1*0401 homozigot pozitif bireylerde daha sık romatoid vaskülit gelişmektedir. (4) Damar duvarında erken

lezyonlarda fibrinoid nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu patolojide fark edilir. Kronik vakalarda arteriyal fibrozis, tıkanıklık ve re-kanalizasyon görülebilir. Akut arteriyal lezyonlar immun-komplekslere bağlı gelişebilir. Sistemik vaskülitler, nadir olsa da daha çok 10 yıldır devam eden romatoid artrit hastalarında tespit edilebilir. Ciltte, tırnak diplerinde infarktlar ve dijital gangrenler ve bacak ülserleri küçük damar vaskülitlerinin klinik prezentasyonudur. Hızlı, yaygın ve progresif olarak ilerleyen kutanöz vaskülitler ve multipl nöropatiler sistemik arteriyal tutulumu ifade edebilirler ve bunlar kötü prognozla ilişkilidirler. (4)

LABORATUVAR BULGULARI

Romatoid artrit tanısı için spesifik bir test yoktur. (3) Buna rağmen; romatoid faktör, romatoid artritteki klasik oto-antikordur. IgG'nin Fc fragmanına karşı oluşan IgM ve IgA, romatoid faktörün temelini oluşturur.(2) Buna ek olarak; sitülinlenmiş peptidlere karşı antikor (Anti-CCP) tiplerinin de giderek önemi artmaktadır. (2) Romatoid faktör, hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlasında pozitifken; her zaman olmasa da sıklıkla Anti-CCP pozitifliğine eşlik eder. (2,3). Anti-CCP ise sigara içenler ve HLADRB1 kişilerde en siktir.(3)

Anti-CCP, romatoid artrit tanısında daha sensitif ve spesifiktir. (2) Bunun nedeni sağlıklı insanların %5'inde RF pozitifliği görülebilir. Ayrıca; RF, sistemik lupus eritematozus, Sjögren Sendromu, sarkoidoz gibi diğer romatolojik hastalıklar ile hepatit B, tüberküloz, enfeksiyöz mononükleoz gibi infektif hastalıklarda ve kronik karaciğer parenkim hastalığında da kanda saptanabilir. (3)

Anti-CCP, erken romatoid artrit tanısı konulması ve progresif eklem hasarı gibi kötü prognozu göstermede de daha başarılıdır. (2,3) Örneğin; Anti-CCP pozitif vakalarda eklem boşluğunda daha fazla lenfosit infiltrasyonu varken; Anti-CCP negatif hastalarda fibrozis ve sinovyal kalınlaşma daha hakimdir. Sonuçta; Anti-CCP pozitifliği, artmış eklem hasarı ve azalmış tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmuştur.(2)

Hemen tüm aktif RA hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. C-reaktif protein ve seruloplazmin gibi pozitif akut faz reaktanları da artış gösterirken; bu artış, hastalık aktivitesi ve ilerleyici eklem hasarıyla koreledir. Normokrom normositer anemi ve trombositoz artmış eklem hasarıyla bağlantılı görülebilir. Hafif lökositoz, Felty Sendromu olmadan lenfopeni oluşabileceği gibi eozinofili varlığı ciddi sistemik hastalık varlığını düşündürür. (3)

Sinovyal sıvı analizi yapıldığında; bulanık vasıfta, azalmış vizkositede, protein düzeyi yüksek, glukoz düzeyi normal veya hafif azalmış karakterdedir. (3)

Süregelen çalışmaların amacı romatoid artrit hastalarında farklı evrelere göre spesifik antikor varlığını keşfetmektir. (2)

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntüleme yöntemleri, klinik manifestasyonları net olmayan vakalarda romatoid artrit tanısını açıklamada, eklem hasarının izleminde ve tedavinin düzenlenmesinde destekleyici rol oynar. (4)

Romatoid artritin direkt grafideki temel görüntüsü; periartikuler osteoporoz, kemik erozyonları, eklem aralığı daralması, peritrikuler yumuşak doku şişliği, sinovyal kistler ve romatoid nodüllerdir. Eklem hasarı, genellikle bilateral ve simetrik olup en erken değişiklikler el, el bileği ve ayaklardadır. (4)

Erken hastalıkta, etkilenen eklemlerin radyografik değerlendirmesi tanıya yardımcı olamaz. Hastalık ilerledikçe anormallikler, daha belirgin hale gelse de romatoid artrit için spesifik değildirler.(3)

Kullanıma giren diğer görüntüleme yöntemleri arasında MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ve ultrasonografi yer alır. (2) Bu yöntemlerle eklem hasarı gelişmeden önce sinovyal inflamasyon ve hastalık aktivitesi derecesi saptanabilir. Bu, özellikle erken hastalığın tespitinde değerlidir. (15)

TANI VE SINIFLAMA KRİTERLERİ

Romatoid artriti, ancak; geçen 20 yıl içinde anlamaya başladık. (12) Hastalığın hangi aşamada olduğunun anlaşılması ve tedavinin buna göre düzenlenmesi amacıyla sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur.

İlk olarak 1956'da Amerikan Romatizma Derneği, romatoid artritin tanısını koymak için kriterler geliştirdi. Yapılan çalışmalar arttıkça, eklem şikayetlerinin süresinin revizyonu da dahil, kriterlerin içeriği ve sayısı değişti. 1958, 1966 ve 1983dahil, komiteler tarafından kriterler bir çok kez geliştirildi. (13) 1987'deki ARA kriterleri 2010 yılına kadar geçerliliğini korudu.

2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology (ACR)) ile Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism (EULAR)) ortaklaşa romatoid artrit için son sınıflama kriterlerini düzenlediler. 2010 kriterleri; 1987

ARA kriterlerinin aksine erken dönem romatoid artrit ve farklı artrit paternleriyle seyreden RA hastalarını da kapsar niteliktedir.

(12)

12 haftadan daha az süredir şikayetleri mevcut hastalarda “çok erken sinovit” tanımlaması kullanılmaya başlanmıştır. Erken veya çok erken sinovit kavramı güncel tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tanımlanamayan artrit kavramı ise erken sinoviti olup; infeksiyon hastalıkları yada otoimmün herhangi bir hastalık kriterini karşılamayan vakalar için kullanılmaktadır. 1987 ARA kriterlerine göre bu sınıftaki hastaları RA olarak kabul etmezken, radyolojik olarak RA kliniği geliştiğinde erozyonlar ve eklem hasarı yerleşmiş oluyor ve tedavi seçeneği azalmaktaydı. 2010’da yeni RA kriterlerinin geliştirilmesiyle birlikte bu grup hastalar için de geç kalınmamış olmaktadır. (14) 1987 ARA kriterleri tablo-3’te (10) gösterilmiştir.

Tablo-3 (10) 1987 ARA Kriterleri

1	Sabah sertliği (en az 1 saat)
2	Üç veya fazla eklemdede yumuşak doku şişliği ve sıvı ile karakterize artrit
3	El eklem artrit(el bileği, MCP veya PIP eklemlerinden en az birinde tutulum)
4	Simetrik artrit (bilateral aynı anda eklemlerde görülen şişlik)
5	Romatoidsubkutannodüller
6	Pozitif romatoid faktör
7	Romatoidartrit için tipik radyolojik değişiklikler

Bu kriterlerden dördünün bulunması ile romatoid artrit tanısı konulurdu. Birinciden dördüncüye kadar olan maddelerin en az 6 hafta mevcut olması gerekirdi. (10)

2010 ACR/EULAR kriterleri tablo-4’te (14) gösterilmiştir.

Tablo-4 (14) 2010 ACR/EULAR Kriterleri

Taranması gereken hedef populasyon

1. Klinik olarak en az bir eklemdede saptanmışsinovit (şişlik)*
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti†

Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.‡

A. Eklem tutulumu§

1 büyük eklem||

2-10 büyük eklem

1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)¶¶

4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)

>10 eklem (en az biri küçük eklem)**

B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††

Negatif RF ve negatif ACPA 0

Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif Anti-CCP

Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif Anti-CCP

C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)‡‡

Normal CRP veya normal ESR

Anormal CRP veya anormal ESR

D. Semptomatik süre

<6 hafta

≥6 hafta

*Bu kriterler yeni hasta popülasyonunu hedef alıyorsa da eroziv hastalık veya tedaviyle olsun ya da olmasın inaktif hastaları da kapsar.

†SLE, gut ve psöriatik artrit ayırıcı tanıya dahildir.

‡Puanlama sonucu <6/10 olan hastalar RA sınıfına girmese de, takip edilmeli; zamanla RA gelişme ihtimali vardır.

§Fizik muayene sonucu şiş ve ağrılı eklem saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti. Distal interfalangeal eklem, 1. Karpometakarpal eklem ve 1. metatarsofalangeal eklem muayene dışıdır. Değerlendirme eklem tutulum sıklık ve lokalizasyonuna göre yapılır.

||Büyük eklem; omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

¶¶Küçük eklem; metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem, 2.'den 5.'ye kadar metatarsofalangeal eklem, başparmak interfalangeal eklemi ve el bileği

**Bu kategoride en az 1 küçük eklem tutulumu olmalıdır. Öteki eklemler büyük, küçük veya nadir tutulan eklemlerden olabilir. (Temporomandibular,akromiyoklavikular, sternoklavikular).

††Negatiflik, normalin üst limitine eşit veya altındaki laboratuvar değerlerini kapsar. Düşük-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yüksek; yüksek-pozitif, normalin üst

limitinden 3 veya daha fazla katı yüksek durumu ifade etmektedir. Eğer Romatoid Faktör (RF) sadece pozitiflik veya negatiflik içeriyorsa, pozitiflik düşük-pozitif olarak değerlendirilmelidir.

‡‡Laboratuvar standartları , normal veya anormal sonuçlar

§§Semptomların süresi, tedaviden bağımsız şikayet (ağrı, şişlik, hassasiyet), hastanın belirttiği şekilde

Anti-CCP : Anti-sitrülinepeptit antikor; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein (14)

2010 yeni sınıflandırma kriterleriyle RA'yı daha etkin değerlendirecek de, romatoid artrit gelişimini predikte ettirecek yeterli veri halen bulunmamaktadır. Ancak; yapılan çalışmalarda romatoid artrit gelişmeden yaklaşık 2-4 yıl öncesinde vakaların bir kısmında Anti-CCP (%30-50) ile romatoid faktör (%20-50) pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca; kadın cinsiyetin 2 kat, 50 mg/dl üzerindeki CRP değerinin 5 kat, poliartrit mevcudiyetinin 1,5 kat olmak kaydıyla, buna ilaveten; sigara kullanımının ve HLADRB1 taşıyıcılığının riski artırdığı gösterilmiştir.

Romatoid artrit tanısının gecikmesi, “pencere dönemi ya da fırsat penceresi” adı verilen, erken tedaviyle erozyonların önüne geçilebileceği bu dönemin değerlendirilmesine olanak vermemektedir. Bundan dolayı ACR ve EULAR, bir veya birden fazla artrit bulguları olan (şişlik, kızarıklık ve ağrı) hastaların artrit gelişmesinden itibaren 6 hafta içinde romatolog tarafından takibe alınmasını önermektedir. (14)

ROMATOİD ARTRİTTE AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Romatoid artrit hastalarında uygun tedavinin belirlenmesi, takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastalık aktivitesinin belirlenmesi çok önemlidir. (16) Bu amaçla, Hastalık Aktivite Skoru-28 (Disease Activity Score=DAS-28), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index=CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (Simplified Disease Activity Index=SDAI) gibi skorlama sistemleri kullanılır. Bu skorlamalar, hesap makinasıyla hesaplanan formüller olup, içerisinde VAS (vizuel ağrı skalası) adı verilen değerlendirme yer alır. Şiş ve hassas eklem sayısı ve genel iyilik haline göre hastanın hastalığına verdiği puan olan bu bileşen, 0-100 arasında değişir. (16,17) Hekim tarafından yapılan puanlamaya ise hekimin hastalık global değerlendirmesi adı verilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif proteini, şiş ve hassas eklem sayısı diğer bileşenlerdir. HAQ ise her biri 0-3 puan arasında değişen; giyinme, kişisel bakım, doğrulma, yeme, yürüme,

hijyen, ulaşım ve kavrama aktivitelerini puanlayıp, toplamının 8'e bölüdüğü; bir skorlama sistemidir. (16)

DAS-28, CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre remisyon dağılımı Tablo 5'de (16) gösterilmiştir.

Tablo-5 (16). DAS-28, CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre remisyon dağılımı

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

Hastalar, romatolog ile olan her ziyaretlerinde bu indekslere göre değerlendirilir ve tedavileri düzenlenir.

TEDAVİ

Geleneksel olarak romatoid artrit non-steroid antiinflatuar ilaçlar, glukokortikoidler, sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease-modifying antirheumatic drugs=DMARD) ile tedavi edilir.(18,54) Son yirmi yılda; romatoid artrit moleküler düzeydeki patogenezinin daha iyi anlaşılması ile bu grup ilaçlara biyolojik ajanlar da eklenmiştir. (19) Biyolojik ajanların, özellikle de tümör nekroz faktör inhibitörlerinin keşfiyle, daha önce benzeri görülmemiş yanıtlar alınmıştır. Ancak; bu ilaçların da kullanımının sınırlandığı durumlar mevcuttur. Bu nedenle; rituksimab (anti-CD20), abatacept (sitotoksik T lenfosit antijen 4 immunglobulini) ve tocilizumab (anti-interlökin 6) da TNF- α inhibitörlerine eklenmiştir.(18)

Biyolojik ajanlar, biyolojik DMARD'lar (TNF- α inhibitörleri olan adalimumab, sertolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab, abatacept, rituksimab, tocilizumab, clazakizumab, sarilumab, sirukumab ve biyosimilar DMARD'lar) ile hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (Janus kinaz (JAK) inhibitörleri olan tofacitinib, baricitinib) olarak günümüzde isimlendirilir. (54)

Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

Bu grup ilaçlar eklem ağrısını ve şişliğini azaltmak amacıyla kullanılsalar da, eklem hasarını engelleyemez ve baskılayamazlar. Bu nedenle tek başlarına değil, kombine halde kullanılırlar. Bu ilaçların kullanımı esnasındaki kısıtlamalar yan etki profiline bağlıdır. Gastrointestinal kanama riskini; ileri yaş (> 60 yaş), ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü, yüksek dozda NSAİİ ve beraberinde kortikosteroid veya oral antikoagülan kullanımı 5-10 kez arttırır. Gastrointestinal komplikasyon açısından risk taşıyan hastalarda bir spesifik/selektif COX-2 inhibitörü tercih edilebilir. Spesifik COX-2 inhibitörlerinden rofekosibin dünyada, selekoksibin ise ülkemizde üretimine, kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle 2004'te son verilmiştir. Bu nedenle risk taşıyan hastalarda selektif bir COX-2 inhibitörü olan meloksikam seçilebilir. Eğer konvansiyonel bir NSAİİ kullanılacaksa, birlikte bir gastroprotektif ajan (oral PGE₂ analogları, yüksek doz H₂ blokerleri, proton-pompa inhibitörleri) verilmelidir. Konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ya da siroz gibi ödem ve ileri derecede azalmış intravasküler volüm ile seyreden durumlarda, bununla birlikte serum kreatinin > 2.5 mg/dL olan hastalarda, klasik veya selektif NSAİİ'lerin iskemiye neden olma ve nefrotoksisite özellikleri nedeniyle kullanımlarından kaçınılmalıdır. Kardiyovasküler ölümlerin klasik NSAİİ'lere bağlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle uzun süre NSAİİ kullanması gereken hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri elimine edilmeye çalışılmalıdır.(20)

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, romatoid artrit'e bağlı semptom ve bulguların baskılamasında oldukça başarılı ilaçlardır. RA'da verilen sentetik DMARD'ların etkileri ortaya çıkana kadar köprü tedavisi amacıyla kullanılırlar. Özellikle romatoid artrit ekstra-artiküler tutulumların varlığında, sentetik DMARD'lara yanıtızlıkta ya da bu tedavilerin tolere edilemediği durumlarda tercih edilirler.(20)

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuar, immunsupresif ve anti-allerjik etkileri vardır. Hücre membranından geçerek sitoplazmadaki reseptörüne bağlanan steroidler, buradan nukleusa girerek DNA'ya bağlanır ve Lipokortin B ile İnhibitör Kappa-B α gibi genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltır. İnhibitör Kappa-B α , nükleer factor kappaB serbestleşmesini engeller. Bu durumda nötrofil kemotaksisi, endotele adezyonu ve proteolitik enzim sekresyonu bozulur. Ayrıca makrofajlar ve T lenfositlerde apoptozis uyarılır. (25)

Kortikosteroidlerin yan etkileri, kullanılan doz ve süreye göre değişir. Öfori, uykusuzluk, kilo artışı ve su tutulumu erken dönemde gelişirken; hiperglisemi, hiperlipidemi, osteoporoz, deride incelme, akne, cushingoid görünüm, peptik ülser ise geç dönemde oluşabilir. Katarakt, avasküler nekroz, psikoz ise süreden bağımsız olup, idiyosenkratik olarak gözlenebilir. Bununla beraber steroidler gebelikte tercih edilirler. (25)

Kortikosteroidler RA'da eksta-artiküler tutulum amacıyla verildiğinde 0,5-1 mg/kg/gün prednizolon halinde verilir. Eklem tutulumu için 7,5-10 mg/gün prednizolon yeterli gelmektedir. Amaç; eklem inflamasyonu baskılandıktan sonra steroidleri azaltarak kesmektir. Bu amaçla yüksek doz başlanıp tedricen azaltma şeklinde verilirler. Düşük dozlarda (5 mg/gün prednizolon) alırken dahi osteoporoz gelişebileceği gösterilmesi nedeniyle takipler esnasında mutlaka kemik dansitometrisiyle hasta takip edilmelidir. T skoru <-1,5 olan hastalara bisfosfanat başlanması için düşünülmelidir. Ek olarak; 3-6 aydan uzun süre steroid alması planlanan hastalara diyetle ya da suplementer 1500 mg/gün elemental Ca ve 400-800 IU/gün vitamin D takviyesi verilmelidir. (20)

Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (disease-modifying antirheumatic drugs=DMARD)

Bu grup ilaçlar eklem hasarı sürecine etkili olan ilaçlardır. (18) Etkileri birkaç ay içinde başladığından dolayı yavaş etkili ilaçlar olarak da bilinirler. Romatoid artritte eklem hasarı ilk iki yıl içinde yerleştiği için; gebelik, yaşlılık yada komorbidite gibi engelleyici durumlar yoksa tanı konduktan itibaren ilk üç ay içinde sentetik DMARD'lar başlanmalıdır. En sık kullanılanları hidrosiklorokin (HCQ), klorokin (CQ), sülfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX) ve leflunomid (LEF)'dir. Daha az olarak; azatiopurin (AZA), D-penisilamin, altın tuzları, minosiklin ve siklosporin kullanılır. DMARD'ların farklı mekanizmalarla etkileri ve yan etkileri olması nedeni belli aralıklarla hastalar değerlendirilmelidir. (20)

1. Metotreksat: Sentetik DMARD'lar arasında en çok kullanılan moleküldür. (18,54) Etkisini, DNA sentezini S fazında, dihidrofolat reduktazı inhibe ederek gösterir ve folik asit antagonistidir. Genellikle oral olarak kullanılsa da intramusküler ve intravenöz formları da vardır. Böbreklerden değişmeden atılan metotreksat, aynı zamanda karaciğerde foliglutam formunda metabolize edilir. Renaleksresyonunu bozan böbrek yetmezliği gibi durumlar kan düzeyini yükseltebilir. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle non-steroidantiinflamatuvar ilaçlar, sülfasalazin ve sülfonamidler gibi plazma

proteinlerine bağlanan ilaçlarla yarışmaya girer ve kan düzeyi yükselebilir. (21) Öncesinde; siklofosamid, azatiopurin, klorambusil gibi kemoterapötik ilaçlar RA tedavisinde kullanılmış, ancak; yan etkileri ve uyum sorunu olması nedeniyle rutine girmemişlerdir. Metotreksat, hem haftalık hem de düşük dozda kullanılması yönüyle daha değerlidir. Metotreksat, eklemlerde ağrı ve şişliği azaltması yanında radyolojik progresyonu da engeller. (20) RA'da başlangıç dozu olarak toksisite beklenen hasta değilse; 7,5 mg/hafta'dır. İhtiyaç durumunda 4-8 hafta sonra toksik etki yoksa tedricen artırılabilir. Optimal doz bilinmese de 7,5-20 mg/hafta'dır. 20 mg/hafta'nın üstü dozlar parenteral uygulanır. 30 mg/hafta'nın üstü oldukça toksiktir. (24) Ancak; başta hepatotoksisite ve nefrotoksisite olmak üzere bazı akut yan etkileri vardır ve tedaviye başlamadan önce kontrendikasyonlarının bilinmesi gerekir. Metotreksatın akut yan etkileri doza bağımlı olup, oral mukoza gibi hızlı çoğalan dokularda erozyona neden olur. Gastrointestinal sistem toksisitesinde diyare, kanama ve ülserlere; kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni, lökopeni ve anemiye, deri lezyonlarına neden olur. Kronik yan etkileri ise hepatotoksisite, pulmoner fibrozis ve spermatogenezin inhibisyonudur.(21) Aynı zamanda metotreksat, teratojenik olup gebelerde kullanılmamalıdır. Gebelik planlandığı takdirde, en az 3 menstruel siklus öncesinde kesilmeli ve folik asit kullanımına gebelik boyunca devam edilmelidir. (22)

2. Leflunomid: Leflunomid, 1980'li yılların başında geliştirilmiş olup immun modülatör bir ilaçtır ve metotreksatı tolere edemeyen, metotreksata yanıtız vakalarda ya da yaşlılarda alternatif bir ilaçtır. (20) Etki mekanizması mitokondrial bir enzim olan dihidroorotate dehidrogenazı inhibe etmektir. İmmun sistem hücrelerinde tirozin kinazı baskılayarak B hücre çoğalması, nötrofil kemotaksisini ve immun globülin sentezini engeller. Gastrointestinal sistemden emilimi çok iyi olup, oral yoldan tama yakın emilir (%99). Kanda albümine bağlanır. Enterohepatik sirkülasyona katılması nedeniyle ilacın yarı ömrü uzar. Atılımı ise böbrekler ve dışkı yoluyla olmaktadır. Ayrıca; böbreklerden ürik asit atılımını artırarak, kan ürik asit seviyesini düşürür. Leflunamid, sitokrom P450 sistemini baskılayabilmesi nedeniyle kumadinin etkisini artırır. Rifampisin ise leflunomidin kandaki düzeyini artırır. (24) Dozu günlük 10-20 mg/gündür. (20) Leflunomidin en sık yan etkileri gastrointestinal

sistem üzerine olup diyare gözlenebilir. Bu durumda doz ayarı yapmak ya da ilacı kesmek gerekebilir. En ciddi yan etkisi ise hepatotoksistedir ve doz bağımlıdır. Bu ilaç; ağır alkol alımı, kronik karaciğer hastalığı, hepatitler ve böbrek yetmezliğinde kullanıma uygun değildir. Buna ek olarak; ilk 2 ayda hipertansiyona neden olabilir. Alopesi, pansitopeni, cilt döküntüleri, periferik nöropati saptanabilir. Leflunamid teratojenik olup gebelikte yanlış kullanımında ya da ciddi yan etki görüldüğünde, enterohepatik sirkülasyona kalıtılması nedeniyle kolestiramin ve aktif kömürle eliminasyon işlemi yapılabilir. (24)

3. Sülfasalazin: Sülfasalazin, romatoid artritte etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Ancak; etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Genelde iyi tolere edilseler de ilk aylarda bulantı ve karın ağrısı sıkça gelişebilir. Bu etkiler ilacın düşük dozda başlanıp, kademeli olarak artırılmasıyla engellenebilir.(20) Sülfasalazin mide ve ince barsakta çok az emilmektedir. İlacın tamamına yakını kolona erişir. Kolonda bakteriler etkisiyle azo bağı parçalanır ve 5-aminosalisilik asit ile sulfopiridin açığa çıkar. Büyük oranda metabolize olur. (24) Anti-romatizmal etkinin açığa çıkan sulfapiridine bağlı olduğu düşünülür. İnflamatuvar barsak hastalığındaki etki ise 5-aminosalisilik aside atfedilir. Bu ilacın; nötrofil, monosit, makrofaj, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerine etkileri olup, aktif fagositlerden serbest radikal salınımını baskılar. Günlük 2 gr'lık dozun (maksimum 3 gr/gün) etkin doz olduğu bildirilmiştir. (24) En önemli yan etkisi lökopenidir ve sıklıkla ilk 6 ayda gelişir.(20,24) Bununla birlikte alopesi, allerjik reaksiyonlar, deride makulopapüler döküntü, liken planus, Steven-Johnson sendromu, akut hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği de görülebilen diğer yan etkilerdir. Gebelikte ise kullanımına devam edilebilir.(24)
4. Hidroksiklorokin: Bu ilaç, Kınakına ağacı kabuklarından elde edilen bir alkaloid grubudur. 6 ayda kanda kararlı plazma düzeyine ulaşır. Yarı ömürleri 45 gündür. %50-70'i böbreklerden atılırken, %15-30'u karaciğerde metabolize olur. Ancak; hidroksiklorokin kesildikten 5 yıl sonra dahi dolularda tespit edilebilir. Özellikle melanine bağlanmaları nedeniyle iris, koroid ve deride birikimleri söz konusu olabilir. (24) Etki mekanizması olarak; CD4 pozitif lenfositlerin uyarımını engellediği ve makrofajlardan IL-1, IL-6, TNF- α

salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Natural killer hücre aktivitesini azaltır. Buna ek olarak; fosfolipaz A1 aktivitesini, trombosit agregasyonu ve adezyonunu azaltırlar, LDL ve plazma kolesterolunu düşürerek metabolik tabloyu düzenler ve anti-inflamatuar etki gösterirler. İntravasküler eritrosit agregasyonunu ise baskırlar. Böylece RA'da klinik düzelme sağlarlar. (24) Hidroksiklorokin günlük dozu 6 mg/kg/gün'dür. Standart dozlar olan 200-400 mg/gün'de %60-80 olumlu yanıt alınır.(24) Hidroksiklorokin kullanımında %10 oranında korneada ödem ve birikim sonucu fotofobi oluşabilir. Parlak cisimlerin etrafında hale görünümü gelişebilir.(24) Bu yüzden her 1-2 yılda bir periyodik göz muayenesi önerilir. Retinal toksisite riski yüksek dozlarda (6 mg/kg) ve uzun süre (>6 yıl) kullanımda dahi nadirdir. (20) Klorokin kullanımından farklı olarak Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı hemolitik anemi gelişimi bildirilmemiştir. Baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, ürtiker, pigmentasyon artışı, alopesi, şişkinlik, bulantı, diyare, myalji, kreatin klirensinde azalma, nadiren myastenya ya da nöro-myopati gelişimi olabilir. Gebelikte ilaca devam edilebilir. (24)

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlardan en iyi bilinenleri ve yaygın kullanılanları TNF- α inhibitörleridir. Sinovyal inflamasyonda etkin rol oynayan TNF- α 'nın etkisinin engellenmesiyle eklemlerde şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı azalmaktadır. Bu sayede eklemlerde geç dönemde erozyon engellenerek ekleme fonksiyon kazandırılabilir. Anti-TNF ilaçların etkinliği sentetik DMARD'lerden daha hızlı başlar. Sentetik DMARD'lar ile kombine edilirler. Özellikle metotreksatla kombine halde kullanıldıklarında etkinliklerinin arttığı ve radyolojik progresyonun yavaşladığı gösterilmiştir. (19)

Biyolojik ajanlara ne zaman başlanacağı konusunda konsensus olmasa da hastaların %50-60'ında başta MTX olmak üzere, 3-6 ay boyunca monoterapi olarak kullanılan sentetik DMARD ile yeterli cevap alınamaması ya da kötü prognostik faktörlerin olması durumunda biyolojik ajanlar gündeme gelir. (14)

Her ne kadar romatoid artritte baskılanmaya çalışılsa da; TNF- α , aynı zamanda bakteriyel ve özellikle de mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında kritik rol oynar. bu yüzden anti-TNF ilaçlarla tedavi edilen hastalar, başta tüberküloz olmak üzere, viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara açık haldedir. Bu sebeple anti-TNF

başlanacak hastalara öncesinde postero-anterior akciğer grafisiyle birlikte tüberkülin deri testi (PPD) yapılarak, risk taşıyan hastalara profilaktik olarak izoniazid tedavisi 9 ay boyunca verilir. Ayrıca; biyolojik tedaviye hazırlık aşamasında bakılması gereken tetkiklerden birisi de viral hepatitlerin taranmasıdır. Anti-TNF tedavi altında hepatit B ile hepatit C' nin aktive olabileceği akıldaki tutulmalı; kronik hepatit B taşıyıcılığında, cor antijenine karşı olan antikor pozitifliğinde, yüzey antijen pozitifliğinde, uygun anti-viral tedavi açısından hastalar değerlendirilmeli ve transaminaz takibi yapılmalıdır. (26)

Anti-TNF tedavi altındaki hastalarda lenfoma riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu ilaçların kullanımı esnasında enjeksiyon yeri reaksiyonu, alerjik döküntü, kutanöz enfeksiyonlar, psöriasis, ilaç ilişkili lupus gibi bağ doku hastalıkları, eritema multiforme ve kutanöz vaskülit gibi dermatolojik yan etkileri de olmaktadır.(27)

TNF- α inhibitörleri haricinde IL-6 inhibisyonu yapan tocilizumab, co-stimulasyon blokajı yapan abatacept, B hücre depleksyonu yapan rituksimab, IL-1 inhibisyonu yapan anakinra diğer biyolojik ajanlardır. (19)

1. Etanercept: IgG'nin Fc parçasına bağlanmış 2 adet p75 TNF reseptörü içeren, çözünebilir p75 TNF reseptör proteinidir. Haftada bir ya da iki kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Etanercept, infliksimab ve adalimumabdan farklı olarak Crohn hastalığı, Wegener Granülomatozis ve sarkoidoza etkin değildir.(19)
2. İnfliksimab: TNF'e karşı oluşturulan şimerik monoklonal antikordur. Her 6 haftada bir intravenöz yoldan uygulama yapılır. Sadece inflamatuvar artritlerde değil; inflamatuvar barsk hastalıkları, Behçet hastalığının ağır göz tutulumunda, ANCA ilişkili vaskülitlerde etkili olduğu görülmüştür. (19)
3. Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal antikorudur. 2 haftada bir subkutan uygulanır. Humanize olması nedeniyle infliksimabda görülebilen ilaca karşı antikor oluşumu daha nadirdir. (19)
4. Sertolizumab: Sertolizumab pegol, polietilen glikole kimyasal olarak bağlanmış insan TNF- α antikoruna Fab parçasıdır. Membrana bağlı ve solubl TNF- α 'ya bağlanır ve etkisiz kılar. 4 haftada bir subkutan yolla uygulanır. İnfliksimab, adalimumab ve golimumabın aksine Fc parçası içermediğinden antikor aracılı hücrel sitotoksiteyi, kompleman aktivasyonunu engellemez ve apoptozisi indüklemeyebilir. (19)
5. Golimumab: TNF- α 'yı nötralize eden insan IgG1 kappa monoklonal antikorudur. Ayda bir defa subkutan enjeksiyonla uygulanır. (19)

Diğer Biyolojik Ajanlar

1. Tocilizumab: IgG1 alt sınıfının insan anti-human IL-6 reseptör blokorudur. IL-6 reseptörünün hem membrana bağlı hem de solubl formu için yarışır. Böylece sitokin reseptörüne bağlanamayarak etsini gösteremez. (19)
2. Abatacept: T lenfositlerin makrofajlar tarafından aktivasyonu 2 ayrı sinyalle olmaktadır. MHC klas II ile bağlantının yanısıra CD 28 ile CD 80/86 bağlantısıyla aktivasyon olurken; CD 28 ile CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4) bağlantısıyla inhibisyon gelişir. Abatasept ise rekombinant bir CTLA-4 füzyon proteindir ve selektif olarak CD28 ile CD80/86 bağlantısını engeller. Böylece T lenfosit cevabı baskılanır. Diğer anti-TNF ve IL-1 inhibitörü ilaçlar kullanımı enfeksiyon riski nedeniyle uygun değildir. (19)
3. Rituksimab: B hücresinden köken alan lenfositler plazma hücresine dönüşmeden önce yüzeylerinde CD20 eksprese ederler. Rituksimab, CD20'e karşı oluşturulan şimerik monoklonal antikordur. Lenfoma tedavisinde yaygın kullanılır. Etkileri; Fc reseptör gama aracılı antikor bağımlı sitotoksisiteyi, antikor bağımlı kompleman aracılı hücre lizisini engeller ve B hücre apoptozisini indükler. RA etyolojisinde rol oynayan oto-antikörlerin (Romatoid Faktör) da titresini düşürür.(19)

Cerrahi

Romatoid artrititte cerrahinin amacı; erozyona uğramış eklemlerde ağrıyı ve sakatlığı azaltmaktır. Rekonstruktif olarak total eklem replasmanı yapılabilir. (3)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 2013-2016 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'ne başvurmuş ve 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine (14) göre RA tanısı ile ayaktan ya da yatırılarak takip edilmiş hastalar dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısı 245'tir. 37 hasta, yetersiz veri sebebiyle çalışma dışı kalmıştır. Sonuçta; 208 hasta çalışmada yer almaktadır. 19/02/18 tarih ve TÜTF-BAEK 2018/55 protokol kodlu karar numaralı Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul onayı çalışmayla ilgili alınmıştır.

Çalışmanın birincil amacı; erişkin RA hastalarında biyolojik hastalık modifiye edici ajan tedavilerinin sağ kalım sürelerini, sağ kalım süresi ile ilişkili parametreleri belirlemektir. İkincil amaçlar; tedaviden ayrılma nedenlerinin, tedavi yanıtlarının ve tedavilere bağlı yan etkilerin değerlendirilmesidir.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilen vakaların; demografik verileri, laboratuvar bulguları, hastalık aktivitesi ve tedavi cevap değerlendirmesi ile ilişkili kompozit indeksleri, almakta oldukları tedavi retrospektif olarak değerlendirilerek veri toplama formuna kayıt edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18 yaş üzerinde olmak
2. RA tanısıyla takip ve tedavi edilmiş olmak
3. 2013-2016 yılları arasında RA tanısı ile en az iki vizitede değerlendirilmiş olmak

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaşın altında olmak
2. Gebe veya emziren kadın olmak

VERİ KAYNAKLARI VE VERİLERİN TOPLANMASI

Demografik olarak cinsiyet, yaş, tanı yaşı ve semptom başlangıç yaşı yıl olarak kayıt edildi. Hastalık süresi, tanı sonrası genel hastalık takip süresi ay olarak alındı. Bununla birlikte; vakaların komorbid hastalıkları, sigara kullanımı, tüberkülin deri testi ya da “quantiferon” sonucu ve izoniazid profilaksi durumu ile var ise eklem dışı tutulum bulguları da kayıt edildi.

Komorbidite olarak Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hasarı, hiperlipidemi varlığı kayıt edildi. Diabetes mellitus tanısı, açlık kan şekerinin 126 mg/dl üzerinde olduğu, tokluk kan şekeri için herhangi bir ölçümde 200 mg/dl üzerinde olduğu, OGTT'nin ikinci saatinde tokluk kan şekerinin 200 mg/dl üzerinde olduğu ve HbA1C değerinin 6,5 gr/dl üzerinde olması ile konuldu. (55) Hipertansiyon tanısı ise evde ambulatuvar arteriyal tansiyon ölçümleri 140/90 mmhg ve üzeri olması ile konuldu. (56) Koroner anjiyografi sonucunda stent uygulaması, bypass operasyon varlığı ya da non-kritik aterosklerotik plak varlığı olan hastalar koroner arter hastaları olarak değerlendirildi. (57) Hiperlipidemi tanısı ise düşük dansiteli lipoprotein düzeyi 160 mg/dl ile trigliserid düzeyi 200 mg/dl üzerinde olması ile konuldu. (58) Kronik böbrek hasarı tanısı hastaların MDRD 6 variable ile hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı değerleri 3 aydan uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması ile konuldu. (59)

Sigara kullanımı “hiç içmemiş, içip bırakmış (en az 3 yıl önce bırakmış olmak), bilinmiyor ve halen kullanmakta” olarak 4 grupta incelendi.

Laboratuvar verileri için olguların biyolojik tedavi öncesi, başlangıç dönemi ve biyolojik tedavi altındayken 3 ayda bir yapılan her vizitedeki CRP (C reaktif protein), ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), biyolojik tedavi öncesi romatoid faktör (RF), anti-CCP (sitrulinlenmiş proteine karşı oluşan antikor), hepatit B ve hepatit C test sonuçları değerlendirmeye alındı. Serum CRP ve RF düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Immage 800 (Beckman-Coulter, Inc, Brea, California) markalı nefelometre cihazında orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Serum Anti-CCP düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Almanya) markalı otoanalizör ile orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı Vacuplus ESR-120 (Sistat, Ankara, Türkiye) cihazı kullanılarak ölçüldü.

Hastaların takipleri sırasında belli aralıklar ile hesaplanan hastalık ilişkili klinik, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirildiği kompozit indeksler (HAQ: sağlık

değerlendirme anketi, VAS ağrı: visuel analog skala ağrı, VAS hekim: visuel analog skala hekim, VAS global: visuel analog skala global, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru-28 ve CDAI: Klinik Hastalık Aktivite İndeksi) veri toplama formuna kayıt edildi. (16) Remisyon değerlendirmesi Boolean remisyon kriterleri ile yapılarak veri formuna kayıt edildi. (60)

Biyolojik hastalık modifiye edici ajan için en az iki vizitin kayıtlı olduğu tedavi kürleri değerlendirildi. Her bir hasta için, tüm vizitlere ait veriler değerlendirilerek, ilacın kullanıldığı süre, ilacın reçete edildiği vizitten itibaren kesilmesine veya tedaviye ikinci bir ajanın eklenmesine kadar geçen süre olarak ay cinsinden hesaplandı. Tedavi yanıtı değerlendirilirken takipteki DAS 28 skorunun bazal DAS 28 skoruna göre azalma miktarı hesaplandı. DAS 28 skorunda azalma olmaması yanıtızlık, artış olması kötüleşme olarak kaydedildi.

Tedavinin son vizitinde hastanın tedavi durumu değerlendirildi ve halen tedaviye devam etmekte olan hastalar not edildi. Hasta tedaviyi bırakmışsa tedaviyi bırakma nedenleri; baştan itibaren yanıtız veya yetersiz yanıt (DSA 28’de >1.2 azalma olmayan), ikincil yanıtızlık (DAS 28 >1.2 yanıtına ulaşmış daha sonra kaybedenler), yan etki (enjeksiyon yeri veya infüzyon reaksiyonu, paradoksal otoimmün hastalık ortaya çıkması, hastane yatışı gerektiren infeksiyon hastalığı gelişimi gibi.) tedavi uyumsuzluğu veya takip dışı kalma, remisyon sağlanan hastalık kategorilerinde değerlendirildi.

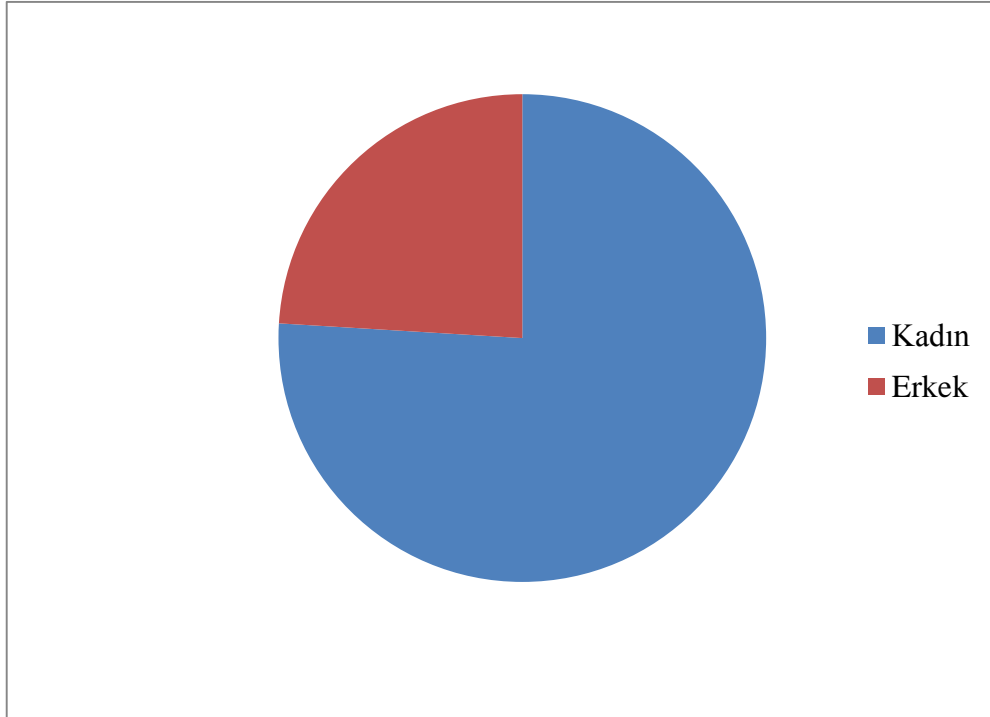
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel yöntem olarak; çalışmamızda normal dağılım varsayımları, Shapiro-Wilk testiyle kontrol edildi. Normal dağılım varsayımı sağlandığında grup karşılaştırmaları için “t testi” kullanıldı. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığında grup karşılaştırmaları için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiler “Pearson Chi-Square testi” ile araştırıldı. Çok değişkenli kategorik veriler “Kruskal-Wallis testi”yle karşılaştırıldı. İlaçta kalma süresine etki eden faktörleri tespit etmek için “Cox-Regresyon testi” kullanıldı. Süreye etki edebilecek potansiyel faktörler tek değişkenli analizler ile değerlendirildi. P değeri 0.2’den küçük bulunan karşılaştırmalara ait değişkenler modele dahil edilerek çok değişkenli anaiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama standart sapma veya ortanca ile çeyrekler verildi. Tüm istatistik analizlerinde anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlendi. Her bir biyolojik ilacın değişimine kadar geçen sürelerin gösterildiği survival grafikler “Kaplan Meier testi” kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler, SPSS.20 (Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)) paket programı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza toplam 208 RA hastası alındı. Hastaların 158'si kadın (%76), 50'si erkek (%24) ti. (Şekil 2) Olguların çalışma anındaki yaşı 59 (49-67) yıl olarak saptandı. Tanı aldıkları yaş ise 52 (42-61) yıl olup; semptom başlangıç yaşı 52 (42-61) yıl olarak bulundu (Tablo 6). Kadın ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada yaş değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 7).



Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 6. Olguların yaş değerleri

Yaş (yıl)	59 (49-67)
Tanı yaşı (yıl)	52 (42-61)
Semptom başlangıç yaşı (yıl)	52 (42-61)

Değişkenler, ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir.

Tablo 7. Cinsiyete göre yaş dağılımı

	Kadın	Erkek	p* değeri
Yaş (yıl)	59 (49-66)	60,5 (49-67)	0,95
Tanı yaşı (yıl)	51,5 (41,7-60)	55 (44,2-62)	0,49
Semptom başlangıç yaşı (yıl)	51,5 (41-60)	55 (44,2-62)	0,46

Değişkenler, ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı

Vakalar, hastalık süresi ve tanı sonrası genel takip süresi açısından incelendiğinde; hastalık süresi 72 ay, tanı sonrası genel takip süresi ise 72 ay olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda RA süresi ve tanı sonrası takip süresi

Hastalık süresi (ay)	72 (48-108)
Tanı sonrası genel hastalık takip süresi (ay)	72 (48-108)

Değişkenler, ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

Romatoid artrit hastalarındaki sigara kullanım durumuna bakıldığında 116 hasta (%55,8) hiç sigara kullanmamıştı. 32 hasta (%15,4) sigarayı içmiş ancak bırakmışlardı. 19 hasta ise halen aktif olarak sigara kullanmaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların sigara durumu

Hiç içmemiş (n %)	116 (%55,8)
Bilinmiyor (n %)	41 (%19,7)
İçip bırakmış (n %)	32 (%15,4)
Halen içiyor (n %)	19 (%9,1)

Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde 68 hastada hipertansiyon, 49 hastada koroner arter hastalığı gözlemlendi. 14 hastada hiperlipidemi tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların komorbidite dağılımı

Komorbid durum	Mevcut	Mevcut değil
Diabetes mellitus (n %)	24 (%11,5)	184 (%88,5)
Hipertansiyon (n %)	68 (%32,7)	140 (%67,3)
Kronik böbrek hasarı (n %)	24 (%11,5)	184 (%88,5)
Hiperlipidemi (n %)	14 (%6,7)	194 (%93,3)
Koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği (n %)	49 (%23,6)	159 (%76,4)

Ekstra-artikuler tutulum varlığı açısından bakıldığında 185 hastada (%88,9) eklem dışı tutulum mevcut değilken; 23 hastada tutulum saptandı. (Tablo 11). Eklem dışı bulgu olarak en sık göz tutulumu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 11. Ekstra-artikuler tutulum varlığı

Ekstra- artikuler tutulum mevcut (n %)	23 (%11,05)
Ekstra- artikuler tutulum mevcut değil (n %)	185 (%88,9)

Tablo 12. Olguların ekstra-artikuler tutulum tipleri

Ekstra-artikuler tutulum tipleri	Mevcut	Mevcut değil
Göz tutulumu (n %)	19 (%9,13)	189 (%90,86)
Akciğer tutulumu (n %)	2 (%0,96)	206 (%99,03)
Romatoid nodül varlığı (n %)	2 (%0,96)	206 (%99,03)

LABORATUVAR BULGULARI VE HASTALIK AKTİVİTESİ

Romatoid artrit otoantikor test sonuçları incelendiğinde; 120 hastada RF ve Anti-CCP pozitifliği birlikte saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. RA otoantikor test sonuçları

		RF		Total
		Pozitif	Negatif	
Anti-CCP	Negatif	68	10	78
	Pozitif	10	120	130
Total		78	130	208

RF: Romatoid faktör, Anti-CCP: sitrulinlenmiş proteine karşı oluşan antikor

Hastaların hepatit serolojisine bakıldığında 12 hasta (%5,76) HbsAg pozitifken; 196 hasta (%94,23) negatifti. (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların hepatit serolojisi

Seroloji Tipi	Pozitif	Negatif
HbsAg (n %)	12 (%5,76)	196 (%94,23)
Anti-Hbs (n %)	75 (%36,05)	133 (%63,94)
Anti-Hbc (n %)	61 (%29,32)	147 (%70,67)
Anti-HCV (n %)	2 (%0,96)	206 (%99,03)

Anti-HCV: Hepatit C'ye karşı oluşan antikor, HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Anti-Hbs: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor

Hastaların bakılan CRP (C reaktif protein) değeri 2,9 mg/dl; ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı) değeri 43,9; DAS-28 değeri 3,8; CDAI değeri 11; HAQ değeri 1,2; VAS ağrı değeri 46; VAS global değeri 42,1; VAS hekim değeri 33,7 olarak bulundu. (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların biyolojik tedavi öncesi laboratuvar testleri ve aktivite indeksleri

ESH (mm/sa)	43,9±24,7
CRP (mg/dl)	2,9±3,7
DAS-28	3,8 (2,6-5)
CDAI	11 (7-20)
HAQ	1,2±0,8 (0-3)
VAS ağrı	46±25,3 (0-100)
VAS hekim	33,7±13,6 (0-100)
VAS global	42,1±17,7 (0-100)

Değişkenler, ortalama±standart sapma ve ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir. CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ: sağlık değerlendirme anketi, VAS ağrı: visuel analog skala ağrı, VAS hekim: visuel analog skala hekim, VAS global: visuel analog skala global

Hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirildiği kompozit indeksler ile cinsiyet arasında ilişki araştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 16).

Tablo-16 Cinsiyetler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	Kadın	Erkek	p*
DAS-28	3,9 (2,6-5,1)	3,5 (2,4-4,7)	0,22
CDAI	11 (7-21,2)	10 (7-18)	0,28

p* $<$ 0,05 ise anlamlı. Değişkenler, ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir.

Hastaların, sigara kullanım durumu ile hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirildiği kompozit indeksler karşılaştırıldığında; gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 17)

Tablo-17 Sigara durumu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	Hiç sigara içmeyenler	Bilinmeyen	İçip bırakmış hastalar	Halen içen hastalar	p*
DAS-28	3,8 (2,6-5,0)	3,5 (2,45-5,0)	4,2 (2,9-4,9)	3,9 (2,3-4,6)	0,79
CDAI	10,5 (7-20)	9 (7-22)	14,5 (8,5-18,5)	11 (6,5-24,5)	0,36

p* < 0,05 ise anlamlı. Değişkenler, ortanca (25-75 percentil) değerleri olarak verilmiştir.

TEDAVİ

Hastalar; biyolojik DMARD tedavisi ile beraber konvansiyonel sentetik DMARD kullanmaktaydı. En sık kullanılan konvansiyonel sentetik DMARD, metotreksat olup 130 hastada (%62,5) saptandı. Steroid kullanımı 155 hastada (%74,5) mevcuttu. 73 hasta (%35,09) ise NSAİİ kullanmaktaydı. (Tablo 18)

Tablo 18. Olguların DMARD, steroid ve NSAİİ kullanım durumu

İlaç adı	Kullanan hasta sayısı	Kullanmayan hasta sayısı
Hidroksiklorokin (n %)	88 (%42,3)	120 (%57,6)
Leflunomid (n %)	53 (%25,48)	155 (%74,5)
Metotreksat (n %)	130 (%62,5)	78 (%37,5)
Sulfasalazin (n %)	109 (%52,4)	99 (%47,5)
Azatiopurin (n %)	2 (%0,96)	206 (%99,03)
NSAİİ (n %)	73 (%35,09)	135 (%64,9)
Kolşisin (n %)	1 (%0,48)	207 (%99,51)
Steroid (n %)	155 (%74,5)	53 (%25,48)

Biyolojik ajanlar arasında ilk başlanan ajan açısından bakıldığında; en sık adalimumab (%21,2) ile başlandığı görüldü. Bunu %18,8 ile abatacept takip etti. Etanercept 30 hastada (%14,4), infliksimab 26 hastada (%12,5), rituksimab 24 hastada (%11,5), golimumab 19 hastada (%9,1), tocilizumab 12 hastada (%5,8), tofasitinib 9 hastada (%4,3), sertolizumab ise 5 hastada (%2,4) ilk tercih oldu. (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların biyolojik ajan kullanım durumu

İlaç adı	Kullanan hasta sayısı
Abatacept (n %)	39 (%18,8)
Adalimumab (n %)	44 (%21,2)
Etanercept (n %)	30 (%14,4)
Golimumab (n %)	19 (%9,1)
İnfliksimab (n %)	26 (%12,5)
Ritüksimab (n %)	24 (%11,5)
Sertolizumab (n %)	5 (%2,4)
Tocilizumab (n %)	12 (%5,8)
Tofasitinib (n %)	9 (%4,3)

208 hasta içinde, 142 hastanın (%68,3) ilacının hiç değiştirilmemiş olduğu görüldü. İlacı en az 1 kez değiştirilen hasta sayısı 66 (%31,7) olarak saptandı. İlaçlarının 1 kez değiştirildiği hasta sayısı 54 (%26) idi. İlacı 2 kez değiştirilen hasta sayısı 5 (%2,4) olup; 3 kez değiştirilen hasta sayısı ise 6 (%2,9) idi. 1 hastanın ilaçlarının 6 kez değiştirilmiş olduğu dikkat çekti. (Tablo 20)

Tablo 20. İlaç değiştirilme sıklığı

İlaç değişim sıklığı	Hasta sayısı (%n)
Hiç değiştirilmemiş	142 (%68,3)
1 kez değiştirilmiş	54 (%26)
2 kez değiştirilmiş	5 (%2,4)
3 kez değiştirilmiş	6 (%2,9)
6 kez değiştirilmiş	1 (%0,5)

İlacı değiştirilen hastalarda değişim nedenine bakıldığında %83,3'ünde tedavi uyumsuzluğu görülürken; %16,7'sinde primer yanıtızsızlık saptandı. (Tablo 21)

Tablo 21. İlaç değişimi nedenleri

Primer yanıtızsızlık (n %)	11 (%16,7)
Tedaviye uyumsuzluk (n %)	55 (%83,3)
Yan etki varlığı (n %)	0

İlaç değişimine kadar geçen sürelerin ortalamaları her ilaca göre incelendi. Bu incelemede 50±20,5 ay kullanım ile infliksimab en uzun süre kullanılan biyolojik ajan olmuştur. İkinci sırada ise 46±24,2 ay kullanım süresiyle etanercept bulunmaktadır. Hastalar arasında en çok kullanılan adalimumab, 43±29,2 ay kullanım süresiyle üçüncü sırada yer almıştır. Bunu, 39±18,2 ay ile rituksimab takip etmekte olup; sertolizumab 36±14,6 ay, golimumab 34±12,8 ay, abatacept 31±16,3 ay, tocilizumab 29±17,8 ay, tofasitinib ise 24±3,5 ay olarak sıralandı. (Tablo 22)

Tablo 22. İlaçların süre ortalaması

İlaç adı	Süre ortalaması (ay)
Abatacept	31±16,3 (1-70)
Adalimumab	43±29,2 (1-144)
Etanercept	46±24,2 (1-96)
Golimumab	34±12,8 (12-48)
İnfliksimab	50±20,5 (1-72)
Rituksimab	39±18,2 (3-72)
Sertolizumab	36±14,6 (24-60)
Tocilizumab	29±17,8 (2-48)
Tofasitinib	24±3,5 (6-36)

Değişkenler, ortalama±standart sapma ve minimum-maximum değerleri olarak verilmiştir.

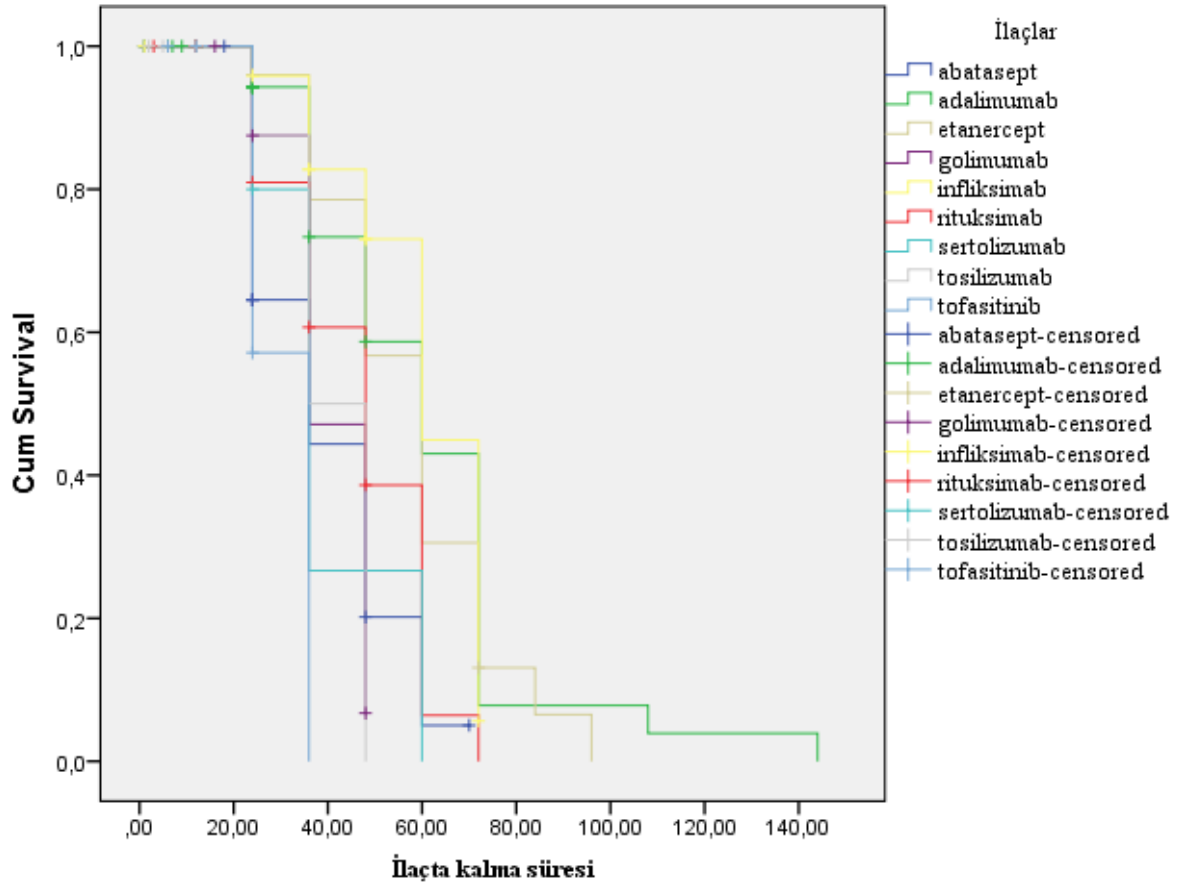
İnfliksımab, etanercept, adalimumab ilaçta kalma süresine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo-23. Adalimumab, Etanercept, İnfliksımab'ın ilaçta kalma süreleri karşılaştırması

	p* değeri
Adalimumab-Etanercept	0,389
Adalimumab-İnfliksımab	0,125
Etanercept-İnfliksımab	0,521

p* < 0,05 ise anlamlı.

Kullanmakta olduğu biyolojik ilacı değiştirilmemiş 142 hastanın ilaçta kalma sürelerine göre yapılan Kaplan Meier eğrisi Şekil-3'te gösterilmiştir. Şekilde; 142 hastada en uzun süre kullanılan ajan, adalimumab olarak görülmektedir.



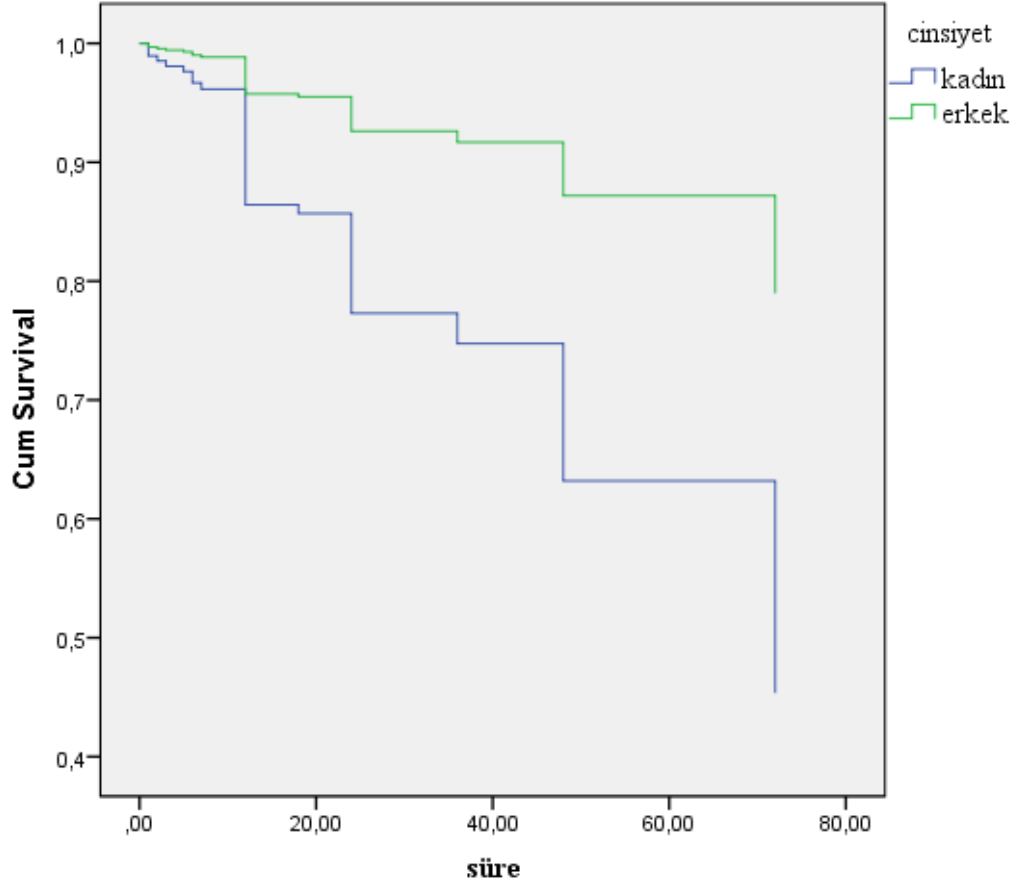
Şekil 3. İlacını değiştirmeyen hastalarda ilaçta kalma süresi

Tablo 24. İlaçta Kalımı Etkileyen Değişkenler İle İlişkili Çok-değişkenli Cox Regresyon Analiz Sonuçları

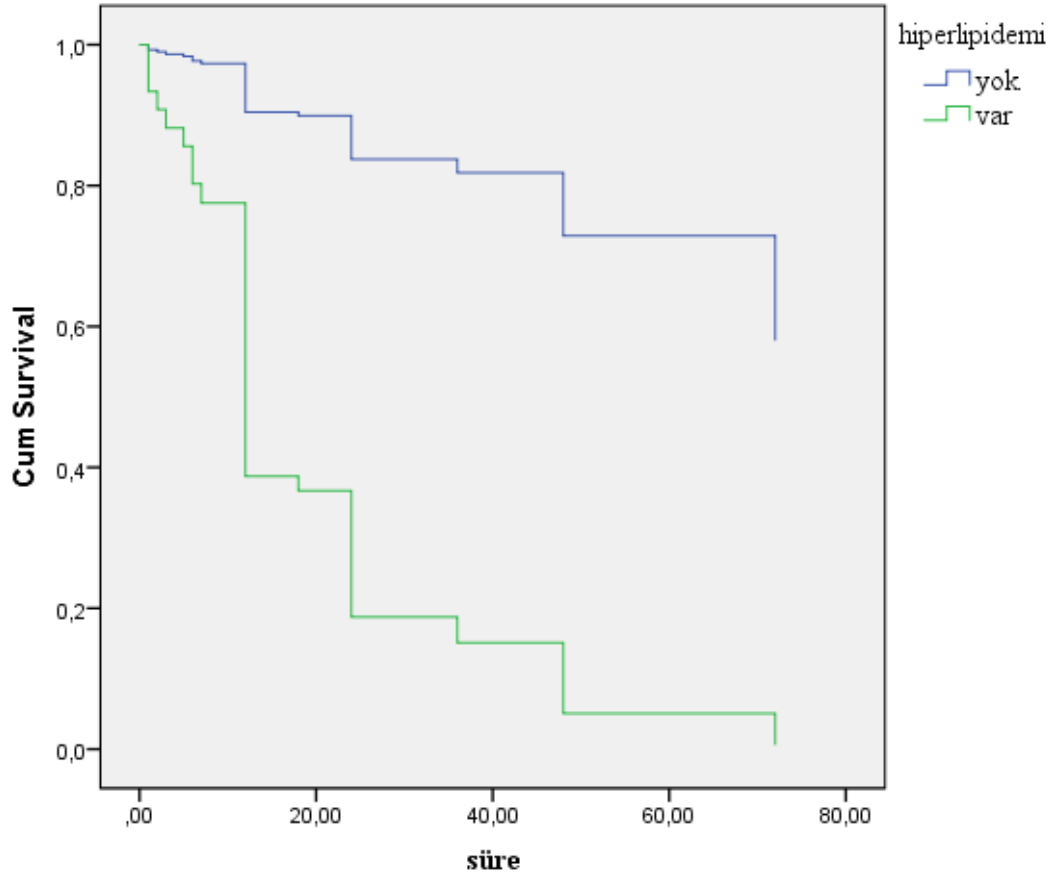
Değişken	Odds Ratio (%95 güven aralığı)	p* değeri
Kadın cinsiyet	3,3 (1,09-10,3)	0,034
Tam yaşı	1,1 (0,97-1,2)	0,118
Hiperlipidemi varlığı	8,3 (2,12-32,5)	0,002
Kronik böbrek hasarı	-0,18 (0,06-0,57)	0,004
Biyolojik tedavi altında takip süresi	1,01 (0,99-1,02)	0,181
Tedavi öncesi ESH değeri	1,03 (1,01-1,04)	0,000
HbsAg pozitifliği	9,2 (2,4-35,3)	0,001
VAS hekim değeri	1,02 (0,99-1,04)	0,073
Tedavi öncesi CRP değeri	1,05 (0,99-1,11)	0,101
Anti-CCP pozitifliği	2,9 (1,3-6,4)	0,005
Steroid kullanımı	0,36 (0,17-0,76)	0,008

p* < 0,05 ise anlamlı,

İlaçta kalma süresine etki eden potansiyel değişkenler modele dahil edilerek yapılan çok değişkenli analiz bulguları değerlendirildiğinde; kadın cinsiyetin ilaçta kalma süresini 3 kat (Şekil 4), hiperlipidemi varlığının ise hastalarda ilaçta kalım süresini 8 kat azalttığı görüldü (Şekil 5). Buna karşın; kronik böbrek hasarı olan hastalarda ilaçta kalma süresinin 0,18 kat uzadığı gözlemlenmiştir. HbsAg pozitifliği ilaçta kalma süresini 9,2 kat; Anti-CCP pozitifliği ise 2,9 kat kısaltmakta olduğu tespit edildi. (Tablo 24)



Şekil 4. Biyolojik ajanda kalma süresiyle cinsiyet arasındaki ilişki



Şekil 5. Biyolojik ajanda kalma süresiyle hiperlipidemi arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Romatoid artrit patogenezinin aydınlanması, hastalığın tedavisinde, yeni ilaçların keşfini de beraberinde getirdi. (48) Tümör Nekroz Faktör- α 'nın, romatoid artrit patogenezinde kilit rol almakta olduğu görüldü. Bundan dolayı TNF- α inhibitörlerinin, romatoid artrit semptomları ve hastalığa bağlı eklem hasarının baskılanmasında etkili olduğu saptandı. (47) Romatoid artrit tedavisinde TNF- α inhibitörlerine ek olarak; abatacept, tocilizumab, rituksimab ve tofasitinib gibi ilaçlar da kullanıma girdiler. (49) Bununla birlikte; biyolojik ajanlardan kimlerin en iyi şekilde fayda gördüğü; kimlerde ise ciddi toksisitelerin geliştiği, tedaviye yanıtı etki eden faktörler ve hastaların bu ilaçlarda kalım süreleri, günümüz araştırmalarına konu olmaktadır. (38) Vakaların demografik özellikleri ile tedavi öncesi ve sonrasında mevcut olan klinik bulguları, biyolojik ajanlara oluşan yanıtın prediktörü konumunda olabilirler. (29) Çalışmamızda; romatoid artrit hastalarında biyolojik ajanlara tedavi yanıtlarını, ilaçların birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığını ve ilaçta kalım sürelerini etkileyen faktörleri değerlendirdik. Hastaların demografik verilerini, tedavi öncesi ve sonrası aktivite indekslerini, laboratuvar ve klinik durumlarını karşılaştırdık. Literatürdeki mevcut çalışmalarda, biyolojik ajanlarda kalım sürelerinin, biyolojik ajana tedavi yanıtı ve ilaca bağlı yan etki varlığı ile açıklanmaya çalışıldığını gözlemledik. Verilerimizi tartışırken bu bakış açısını yansıttık.

Çalışmamızda 158 kadın ve 50 erkek hasta mevcuttu. Kadın/erkek oranı 3,16 idi. Bu oran; kadın/ erkek oranının 3,75 olduğu, Lesuis ve ark.(34) tarafından Hollanda'da 2012'de yapılmış bir çalışma ile benzerdi. Lesius ve ark. çalışmalarında 1510 kadın ve 402 erkek hastada etanercept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol, golimumab, rituksimab,

abatacept ve tocilizumaba yanıt oranlarını incelemişlerdir. Kadın ve erkek hastalarında ESR, VAS global, HAQ, DAS-28 ve DAS-28 CRP değerlerinde fark saptamazken; VAS ağrı puanlaması ile CRP değerinin kadın hastalarda daha fazla olduğunu fark etmişlerdir. Ayrıca; DMARD, glukokortikoid, NSAİİ kullanımının da cinsiyetler arası fark etmediğini raporlamışlardır. Kullanım sıklığına göre etanercept, adalimumab ile infliksimab arasında tedaviye yanıt açısından yapılan karşılaştırmada, cinsiyetler arasında şiş ve hassas eklem sayısı gibi objektif parametrelerde fark yokken; VAS ağrı gibi subjektif parametrelerde kadın cinsiyet lehine fark görmüşlerdir. Ek olarak; kadınlarda hastalık süresinin erkeklere oranla daha uzun olduğunu saptamışlardır. Buna istinaden; kadınlarda tedaviye yanıtın daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.(34) Potter ve ark. (31) tarafından İngiltere’de 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada da kadınlardaki HAQ değeri erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun olası nedenleri arasında; erkeklerin hastalıklarının düzeyine daha düşük puanlar vermekte oldukları belirtilmiştir. Sağlıklı kadın ve erkekler arasında yaptıkları HAQ derecelendirmesinde de kadınlarda daha yüksek puanlar elde etmişlerdir.(31) Ahlme’n ve ark.(32), İsveç’te, 2009 yılında aynı konuyu irdemiş, kadınlarda daha yüksek HAQ değerlerine ulaşmış ve bu durumu, kadınlarda erkeklere oranla daha az kas kitlesi ve gücü olması nedeniyle, kadınların günlük aktivitelerde daha fazla zorlanmakta olabilecekleri şeklinde açıklamıştır. Bu üç çalışmada HAQ değerleri, biyolojik ajanlarla yapılan tedavilere yanıtın prediktörü olarak saptanması nedeniyle irdelenmiştir. Bulgularımız doğrultusunda cinsiyetler arasında hastalık süresi, DAS-28, CDAI, VAS ağrı, VAS global, ESR, CRP, HAQ, şiş ve hassas eklem sayısı açısından fark yoktu. Ancak; her ne kadar bu farklar gözlenmese de; cinsiyetle ilaçta kalım süreleri arasında ilişki mevcut olup; kadın cinsiyetin ilaçta kalım süresini, erkeklere göre 3 kat (HR 3,3 kat, %95 lik güvenlik aralığı 1,09-10,3, p değeri 0,034) daha fazla kısalttığını raporladık.

Çalışmamızda araştırdığımız diğer bir etken de hastaların yaşları idi. Romatoid artrit herhangi bir yaşta başlayabilir. Ancak; kadınlarda 4. ve 5. dekatta, erkeklerde ise 6. ve 8. dekatta sıklığı artar. (50) Hastalarımızın yaşları normal dağılım göstermediğinden ortanca değerler hesaplandı. Tüm hastaların yaşı 59 yaş idi. Cinsiyetlere ayrıldığında; kadınların yaşı 59 yaş; erkeklerin yaşı ise 60,5 yaş olup; literatürle uyumluydu. Tanı alınan yaş, tüm hastalar için 52 yaş olarak belirlendi. Flourı ve ark. (29) tarafından yapılan 2014 yılı Yunanistan araştırmasında ileri yaşlılarda biyolojik ajanlarla tedaviye yanıt oranının düştüğü rapor edilmiştir. Aynı şekilde; Hetland ve ark.’nın (37) Danimarka’da 2010 yılında yapmış oldukları DANBIO çalışmasında da ileri yaş, tedaviye yanıtın negatif prediktörü olarak

nitelenmiştir. Yaptığımız bu araştırmada, yaş ile biyolojik ilaçta kalma süresi arasında bir bağlantı ortaya konulamadı; ancak tanı yaşının ilaçta kalma süresini etkilediği gösterildi. Tanı yaşı arttıkça ilaçta kalma süresi azalmaktaydı.

Romatoid artrit sıklığı sigara kullanımıyla arttığı literatürde belirtilmiştir.(52) Hastalarımız arasında 32 hasta sigara içip bırakmıştı, 19 hasta ise aktif olarak kullanılmaktaydı. Hyrich ve ark. (38) tarafından 2006'da yapılan BRITISH çalışmasında, sigara kullanımının biyolojik ajanlara tedavi yanıtını olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Buna karşın; sigara kullanımıyla ilaçta kalım süreleri arasında bağlantı saptanamadı. Bunun nedeni; aktif sigara kullanan hasta sayısının 19, sigara kullanmayan hasta sayısının 116 olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılamaması olabilir.

Hastaların komorbidite durumlarının biyolojik ajanlarla tedaviye etkisinin irdelendiği araştırmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları obeziteyle romatoid artrit bağlantısını konu alanlardır. Klaasen ve ark.'nın (42) 2011'de yaptıkları çalışmada; hastaların BMI değerleri arttıkça biyolojik ajanlara tedavi yanıtının azaldığı saptanmıştır. Bu durum; adipoz dokudan artmış TNF- α ve IL-6 salınımı ile diğer adiponektin, leptin, resistin gibi medyatörlerin de inflamasyonda rol almaları olarak gösterilmiştir. Yanıt oranları özellikle infliksimab için değerlendirilmiştir. İnfliksimab adipoz dokuda dağılım gösteren bir ilaç olup; adipoz doku artışının ilacın konsantrasyonunu artıracak şekilde öngörülerek, yanıtın da artacağı düşünülmüştür. Ancak; yanıt oranları infliksimab için de obez hastalarda düşük bulunmuştur.(42) Bir başka çalışma da 2013'de Gremese ve ark.'nın (36) yapmış oldukları çalışmadır. Burada da BMI özellikle 25 ve üzeri olduğunda biyolojik ajanlara tedavi yanıtının azalmakta olduğu belirtilir.(36) Çalışmamızda hastaların BMI değerlerine bakılmadı. Buna karşın; obezite ile görülme sıklığı artabilecek Tip2 DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi durumlar irdelendi. Hiperlipidemi kategorisine düşük dansiteli lipoprotein düzeyi 160 mg/dl ve üzeri olan hastalar ile trigliserid düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan hastalar dahil edildi. Hiperlipidemisinin gelişiminde santral obezitenin en güçlü etken olduğuna dair bulgular, 2004'de Akman ve ark. tarafından ülkemizde yapılan çalışmada yer almaktadır.(53) Tip2 DM ve hipertansiyonla ilaçta kalma süresi arasında bağlantı gösterilemedi. Bununla birlikte; hiperlipidemi varlığının ilaçta kalma süresini 8 kat (%95 güvenlik aralığı 2,12-32,5, p değeri 0,002) azalttığı belgelendi. Hiperlipidemiden başka, ilaçta kalma süresiyle arasında ilişki olan komorbid durum kronik böbrek hasarı olarak rapor edildi. Literatürde bu konuyla ilgili, yeterli sayıda yapılmış çalışma olmasa da kronik böbrek hasarı olan hastalarda etanercept kullanımına dair araştırmalar mevcuttur. Don BR ve ark. (43) tarafından yapılmış araştırmada, etanercept

kullanan hemodiyaliz hastalarında etanerceptin klirensine uğradığı saptanmıştır. Yine de tam mekanizma açıklanamamıştır. (43) Ülkemizden Oktayoğlu ve ark.'nın (44) 2011'de yaptıkları çalışmada etanerceptin önce protolitik enzimlerle parçalandığı, ardından safra yolları ve idrarla atılım gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda kronik böbrek hasarı kategorisine 3 ay boyunca MDRD 6 variable ile hesaplanmış EGFR değerinin 60 ml/dk/1,73 m² ve altında olduğu hastalar dahil edildi. Kronik böbrek hasarı varlığının ilaçta kalım süresini uzattığı ve bu süreyi uzatan tek değişken olduğu kayıt edildi. (HR: 0,18 (%95 güvenlik aralığı 0,06-0,57) (p değeri 0,004) Bunun nedeni; biyolojik ajanların klirenslerinin kronik böbrek hasarına bağlı azalmasıyla serum konsantrasyonlarının artması olabilir. Yeni araştırmalara açık bir konudur.

Anderson ve ark. (35) tarafından 2000 yılında çok merkezli yapılan çalışmada hastalık süresiyle biyolojik ilaçta kalım süresi arasında ilişki saptanmış, hastalık süresi arttıkça ilaçta kalım sürelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Souto ve ark. (39) ise 2015 yılındaki çalışmalarında hastalık süresinin biyolojik tedaviye yanıtı zayıflattığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalık süresinin ilaçta kalım süresine bir etkisi gösterilemedi. Buna karşın; hastalık süresi arttıkça, biyolojik tedavi altındaki 12. ay sonunda, DAS-28 değişiminin “yanıtsızlık” yönünde olduğu fark edildi. Dikkat çekici nokta ise ilaçta kalım süresinin, biyolojik tedavi altındaki takip süresi arttıkça azaldığı idi. Ek olarak; biyolojik tedavi altındaki takip süresi arttığında, tedavide 12. ay sonundaki ESH, CRP, VAS hekim değerleri ile hassas eklem sayısında artış saptandı. Hastalık süresiyle de biyolojik tedavi altında takip süresi arasında pozitif yönde ilişki fark edildi. (p< 0,05)

Romatoid artrit etyolojisinde suçlanan diğer etkenler ise hepatit B ve hepatit C viruslarıdır. Bununla birlikte; net veriler henüz mevcut değildir.(45) Çildağ ve ark. (45) tarafından 2014'de yapılan çalışmada hepatit B varlığı ile romatoid artrit gelişimi arasında ilişki kanıtlanamamıştır. Buna rağmen; araştırmamızda HbsAg pozitifliğinin ilaçta kalma süresini kısalttığına dair bulgular gözlenmiştir.

Romatoid artrit Anti-CCP pozitifliği, RF pozitifliğinden daha spesifiktir. RF, diğer otoimmün ve infektif hastalıklarda (hepatit B, hepatit C, sifiliz, subakut bakteryal endokardit) da pozitifleşebilir. (50) Anti-CCP pozitifliğinin romatoid artrit prognozunu olumsuz etkilediğine dair literatürde çalışmalar mevcut olsa da; ülkemizde 2011'de Şaş ve ark.(51) tarafından yapılan araştırmada Anti-CCP pozitifliğinin romatoid artrit prognozunda etkili olmadığı gösterilmiştir. Atzeni ve ark.'nın (30) İtalya'da yaptıkları 2009 yılına ait çalışmada, Anti-CCP pozitifliği ile biyolojik ajanlara tedavi yanıtı arasında ilişki gösterilemezken; Potter ve ark.'nın (31) 2007'de yaptıkları araştırmada, Anti-CCP pozitifliğinin tedavi yanıtını

azalttığı belirtilmiştir. Hastalarımızda ilaçta kalma süresiyle romatoid artrit seropozitivitesi incelendiğinde, Anti-CCP pozitifliğinin ilaçta kalma süresini kısaltmakta olduğunu belirledi.

Verilerimiz doğrultusunda biyolojik ajanda kalma süresiyle hastaların tedavi öncesi ESH ve CRP değerleri arasında ilişki olduğu saptandı. Tedavi öncesinde yüksek değerdeki ESH ve CRP'nin ilaçta kalma süresini kısalttığı fark edildi. Tedavi öncesi DAS-28 ve CDAI değerleriyle ilaçta kalma süresi arasında bağlantı gösterilemedi. Buna karşın; Flourı ve ark.'nın (29) yaptıkları 2014 Yunanistan çalışmasında, tedavi öncesi yüksek CRP değerlerinin ilaçta kalma süresini uzattığı rapor edilmiştir. Atzeni ve ark. 'nın (30) İtalya'da 2009'da yapmış oldukları bir çalışmada tedavi öncesi CRP ve ESH değerleri direkt olarak ilaçta kalma süresini etkileyen faktör olarak incelenmemiş; önce tedavi öncesi DAS-28 ile ilaçta kalma süresi arasındaki bağlantı irdelenmiş ve tedavi öncesi DAS-28 değerini etkileyen faktörler araştırılmıştır. Bu amaçla da ESH üzerine ağırlık verilmiştir. Yüksek ESH değerlerinin tedavi öncesi DAS-28 düzeyini artırdığı görülmüştür. Tedavi öncesi yüksek DAS-28 düzeyinin ilaçta kalma süresini pozitif yönde etkileyerek uzattığı saptanmıştır. Fakat DAS-28 komponenti olan ESH değerinin artması ise ilaçta kalma süresini azaltmıştır. (30) Ostergaard ve ark. (41) tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise tedavi öncesi DAS-28 ile ilaçta kalma süresi arasında bağlantı saptanmamıştır. Bunun nedenini; çalışmanın yapıldığı dönemde mevcut biyolojik ajanın alternatiflerinin yetersiz olabileceğine yada remisyonda olmayan hastaya glukokortikoid gibi diğer ilaçlar verilip, bunlara bağlı iyilik halinin biyolojik ajana atfedildiği olabileceği şeklinde açıklamışlardır. (41) Tedavi öncesi DAS-28 ile ilaçta kalma süresi arasında bağlantı olmaması; DAS-28 komponentlerinden olan VAS global değerinin subjektif olabileceğine bağlanabilir. Vakalarımızın tedavi sonrası VAS hekim ile tedavi sonrası VAS global değerleri arasında anlamlı bir fark saptandı. ($p < 0,05$) Hastaların verdiği VAS global değerleri, aynı visitede hekim tarafından verilen VAS hekim değerlerinden fazladır. Bunun nedeni, hastanın aktivitesini sınırlayan osteoartrit yada fibromyalji gibi diğer eklem ve yumuşak doku rahatsızlıkları olabilir. Souto ve ark.'nın (39) 2015'de yaptıkları çalışmada kadınlarda DAS-28 artışında, eş zamanlı fibromyalji tanısının etkili olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden sadece DAS-28 düzeyine bakılarak, biyolojik ajanlara tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve ilaçta kalma sürelerinin hesaplanması hatalı olabilir.

Hastaların tedavi öncesi VAS hekim değerleriyle ilaçta kalma süresi arasında negatif yönde korelasyon saptandı. VAS hekim arttıkça ilaçta kalma süresi azalmaktadır. Flourı ve ark. (29) 2014 yılında Yunanistan'da çalışma yapmış ve şiş ile hassas eklem sayısı ile doğru orantıda VAS ağrı değerinin arttığını kaydetmişlerdir. VAS ağrı değerinin artışının da ilaçta

kalma süresini kısalttığını belgelemişlerdir.

Romatoid artritte biyolojik ajanlara tedavi yanıtı ve ilaçta kalma sürelerine, kullanılan diğer sentetik DMARD grubu ilaçların, glukokortikoidlerin ve NSAİİ'lerin etkilerinin araştırılmış olduğu görülmüştür. Flouri ve ark.'nın (29) 2010 yılı Yunanistan çalışmasında daha önceki sentetik DMARD grubu ilaçlara yanıtızsızlık olması ile daha önceden kullanılan biyolojik ajana karşı yanıtızsızlık durumunun, ilaçta kalım süresini negatif yönde etkilediğini belirtilmiştir. Yalnız; biyolojik ajanlarla beraber metotreksat kullanımının ilaçta kalma süresini uzattığı rapor edilmiştir. Bunun nedeninin; metotreksatın tek başına potent bir ilaç olması olabileceği gibi, metotreksatın anti-inflamatuar özelliğiyle biyolojik ajana karşı oluşan oto-antikorları inhibe etmesi olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada ayrıca; biyolojik ajanlarla beraber glukokortikoid kullanımının, ilaçta kalma süresine pozitif yönde etki gösterdiği yer almaktadır.(29) 2000 yılında Anderson ve ark. (35) tarafından yapılmış olan çalışmanın sonuçları bunu destekler niteliktedir. Hyrich ve ark.'nın (38) 2006'da yapmış oldukları BRITISH çalışmasında metotreksatla beraber kullanılan biyolojik ajanlarda kalma süresi artarken; aynı etki NSAİİ'da da görülmüştür. Bu durumun etki mekanizması net olmasa da, inflamasyonun baskılanması ile açıklanabilir.(38) Atzeni ve ark. (30) tarafından yapılan çalışmada ilaçta kalma süresinin; glukokortikoid kullanımına, daha önceden 3 ve üzeri çeşitte sentetik DMARD grubu ilaç kullanımına ve daha önceden kullanılan biyolojik ajana karşı yanıtızsızlığa bağlı olarak azaldığı ileri sürülmüştür. Bulgularımız doğrultusunda biyolojik ajanlarla birlikte metotreksat kullanımının, ilaçta kalma süresine etkisi bulunamamıştır. Aynı şekilde biyolojik ajanlarla birlikte NSAİİ kullanımıyla ilaçta kalma süresi arasında bağlantı saptanamamıştır. Fakat glukokortikoid kullanımının ilaçta kalma süresini kısalttığı fark edilmiştir. (p değeri 0,008) Bu durum, hekimin hastalarda uzun süre glukokortikoid kullanımını önlemeye çalışmasına bağlanabilir. Halen glukokortikoid kullanımına ihtiyaç duyan hastaların remisyonda olmadığı şeklindeki bir bakış açısıyla biyolojik ajana geçme kararı alınmış olabilir.

Literatürde ilaçta kalma süresi her bir ilaç için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Neovius ve ark. (33) tarafından 2013'de yapılmış olan çalışmada; adalimumab, etanercept ve infliksimab, biyolojik ajanlara tedavi yanıtı ve ilaçta kalma süreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu üç ajanın seçilme nedeni en sık kullanılan biyolojik ajanlar olmasıdır. İlaçta kalma süreleri arasında anlamlı fark saptanan çalışmada, en kısa süreli kullanılan ve en çok terk edilen ilaç infliksimab olarak bulunmuştur. En uzun süre kullanılmış ilaç ise etanercept'tir. Bunun nedeni, etanercept ve adalimumab subkutan uygulanırken infliksimab'ın

intravenöz infüzyonla verilmesi olarak açıklanmıştır. Ayrıca; infliksimab'ın daha pahalı bir ilaç olduğu bilgisi yer almaktadır. Buna ek olarak; infliksimab'ın intravenöz infüzyonu esnasında sistemik allerjik reaksiyon riski taşınması ve içerdiği murine bağlı immunogenisitenin gelişmesi diğer nedenlerdir. Etanercept'in adalimumab'dan daha uzun süre kullanılması net açıklanamasa da, adalimumab'a karşı oto-antikör gelişiminin daha sık olabileceği belirtilmektedir. (33) 2009'da Marchesoni ve ark.'nın (40) yaptığı araştırmada da etanercept'in infliksimab'a göre daha uzun süreli kullanıldığı gösterilmiştir. Vakalarımız arasında en sık kullanılan birinci basamak TNF- α inhibitörleri sırasıyla; adalimumab, etanercept ve infliksimab'dır. Çalışmamızda en uzun süre kullanılan biyolojik ajan, 50 ay \pm 20,5 (min-max 1-72) ile infliksimab'dır. Bunu, etanercept 46 ay \pm 24,2 (min-max 1-96) ve adalimumab 43 ay \pm 29,2 (min-max 1-144) takip etmektedir. Buna rağmen adalimumab, etanercept ve infliksimab arasında ilaçta kalma süresine göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p değeri > 0,005) En sık kullanılan birinci basamak biyolojik ajan adalimumab olmasına rağmen; en sık terk edilen ilaç da adalimumab'dır. İkinci sıklıkta terk edilen biyolojik ajan ise infliksimab'dır. İkinci basamak tedavide en sık tercih edilen biyolojik ajanlar sırasıyla; tocilizumab ve rituksimab olmuştur. Bu durum bize, tocilizumab, abatacept, rituksimab, tofasitinib gibi Anti-TNF dışı biyolojik ajanların kullanımının giderek artmakta olduğunu göstermektedir.

Kalyoncu ve ark. (46) tarafından ülkemizde 2005 yılında yapılmış olan çalışmada, biyolojik ajanlara tedavi yanıtı açısından ilaçların birbirlerine üstünlükleri gözlenmemiştir. Benzer şekilde, verilerimiz doğrultusunda, her bir biyolojik ajana karşı tedavi yanıtı karşılaştırılmış olup; ilaçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda 2013-2016 yılları arasında romatoid artrit tanısıyla takip edilen 208 hastanın retrospektif olarak verileri toplandı. Sonuç olarak;

1. Hastaların 150'si kadın, 50'si erkek idi.
2. Olguların çalışma anındaki yaşı 59 yıl olarak saptandı., tanı aldıkları yaş ise 52 yıl olup; semptom başlangıç yaşı 52 yıldır. Kadın ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.
3. Vakalar, hastalık süresi ve tanı sonrası genel takip süresi açısından incelendiğinde; hastalık süresi 72 ay, tanı sonrası genel takip süresi 72 aydır.
4. Ekstra-artikuler tutulum, 208 hastanın 149'unda mevcut değilken; 49 hastada mevcuttur.
5. RA serolojisi incelendiğinde; 120 hastada RF ve Anti-CCP pozitifiti.
6. ESH değeri $43,9 \pm 24,7$ mm/sa (min-max 0,6-100); CRP değeri $2,9 \pm 3,7$ mg/dl (min-max 0,03-23,8) idi.
7. HAQ değeri $1,2 \pm 0,8$ (min-max 0-3); VAS ağrı değeri $46 \pm 25,3$ (min-max 0-100), VAS hekim değeri $33,7 \pm 13,6$ (min-max 0-100), VAS global değeri $42,1 \pm 17,7$ (min-max 0-100) idi.
8. DAS-28 değeri 3,8 iken, CDAI değeri 11 idi.
9. Hastalık kompozit indeksleri olan DAS-28 ve CDAI ile cinsiyetler arasında ilişki araştırıldığında; anlamlı fark saptanmadı.
10. En sık kullanılan sentetik DMARD grubu ilacın, 130 hastadaki varlığı nedenli

metotreksat olduğu saptandı. Steroid kullanımı 155 hastada mevcuttu. 73 hasta ise NSAİİ kullanmaktaydı.

11. Biyolojik ajanlar arasında ilk başlanan ajan açısından bakılan sıklık tablosunda; en sık adalimumab (%21,2) ile başlandığı görüldü. Bunu %18,8 ile abatacept takip etti.
12. 208 hasta içinde, takip edildikleri süre boyunca, 142 hastanın (%68,3) ilacının hiç değiştirilmemiş olduğu görüldü. İlacının en az 1 kez değiştirildiği hasta sayısı 66 olarak saptandı.
13. İlacı değiştirilen hastalarda değişim nedenine bakıldığında %83,3'ünde tedavi uyumsuzluğu görülürken; %16,7'sinde RA semptomlarında düzelme olmaması saptandı.
14. İlaçların kendi aralarında yapılan karşılaştırma sonucu ilaç değişimine kadar geçen sürelerin ortalamaları incelendi. Bu incelemede $50 \pm 20,5$ ay kullanım ile infliksimab en uzun süre kullanılan biyolojik ajan olmuştur. İkinci sırada ise $46 \pm 24,2$ ay kullanım süresiyle etanercept bulunmaktadır. Hastalar arasında en çok kullanılan adalimumab, $43 \pm 29,2$ ay kullanım süresiyle üçüncü sırada yer almıştır. Bunu, $39 \pm 18,2$ ay ile rituksimab takip etmekte olup; sertolizumab $36 \pm 14,6$ ay, golimumab $34 \pm 12,8$ ay, abatacept $31 \pm 16,3$ ay, tocilizumab $29 \pm 17,8$ ay, tofasitinib ise $24 \pm 3,5$ ay olarak sıralandı. İnfliksimab, etanercept, adalimumab ilaçta kalma süresine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
15. Kadın cinsiyet, tanı yaşı, hiperlipidemi varlığı, kronik böbrek hasarı, tedavi öncesi ESH değeri, biyolojik tedavi altında takip süresi, HbsAg pozitifliği, steroid kullanımı, tedavi öncesi CRP değeri, Anti-CCP pozitifliği, VAS hekim değeri biyolojik ilaçta kalma süresine etki eden faktörler olarak bulunmuştur.
16. Hiperlipidemi tanısı olan hastalarda ilaçta kalım süresinin 8 kat azalmakta olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca kadın cinsiyetin ilaçta kalma süresini 3 kat azaltmış olduğu saptanmıştır. Buna karşın; kronik böbrek hasarı olan hastalarda ilaçta kalma süresinin 0,18 kat uzadığı gözlemlenmiştir.

ÖZET

Romatoid artrit; otoimmün aracılı persistan sinovit, sistemik inflamasyon ve oto antikör varlığı (özellikle romatoid faktör ve sitrulinlenmiş peptidlere karşı) ile karakterize bir hastalıktır. (1,2) Kontrol altına alınmadığı takdirde eklem hasarı, iş gücü kaybı, azalmış yaşam kalitesi ile özellikle kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer komorbiditeler ile sonuçlanır. (2) Tedavide ise sentetik hastalık modifiye edici ajanlar (Disease-modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)) anahtar konumundadır. (2)

Biyolojik ajanlar ise sentetik DMARD'lar ile kontrol altına alınamayan artritlerde ya da sentetik DMARD grubu ilaçlara bağlı toksisite geliştiğinde devreye girerler. (2) Tümör nekroz faktör inhibitörleri ilk biyolojik ajanlar olup bunu abatacept, rituksimab ve tocilizumab takip eder. (2) Çalışmadaki amacımız; bu biyolojik ajanlarda kalım sürelerini etkileyen faktörler ile biyolojik ajanlara karşı tedavi yanıt oranlarının değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza, 2013-2016 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'ne başvurmuş ve romatoid artrit tanısı ile ayaktan yada yatırılarak takip edilmiş hastalar dahil edilmiştir. Toplam 208 hastanın verileri retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların 158'si kadın (%76), 50'si erkek (%24) tir. Yaş, tanı yaşı ve semptom başlangıç yaşı normal dağılım göstermediği için ortanca ve 25-75 percentiller hesaplandı. Olguların çalışma anındaki yaşı 59 yıl olarak saptandı, tanı aldıkları yaş ise 52 yıl olup; semptom başlangıç yaşı 52 yıldır. Vakalar, hastalık süresi ve tanı sonrası genel takip süresi açısından incelendiğinde; hastalık süresi 72 ay, tanı sonrası genel takip ise 72 aydır. Hastaların DAS-28 değeri 3,8 iken, CDAI değeri 11'dir.

En sık kullanılan sentetik DMARD grubu ilacın, 130 hastadaki varlığı nedenli metotreksat olduğu saptandı. Steroid kullanımı 155 hastada mevcuttu. 73 hasta ise NSAİİ kullanmaktaydı. Biyolojik ajanlar arasında ilk başlanan ajan açısından bakılan sıklık tablosunda; en sık adalimumab (%21,2) ile başlandığı görüldü. Bunu %18,8 ile abatacept takip etti. Bir biyolojik ajanın başlanmasıyla, başka bir biyolojik ajana değiştirilmesine kadar geçen süre ve bu süreye etki eden faktörlerin varlığına dair istatistiksel analizler yapıldı. Bu sürelerin tayininde, her ilaç için başlandıkları andan, ilk değiştirildikleri ana kadar geçen süre referans alındı. Öncelikle hastalar arasında kaç kişinin ilaçlarının değiştirilmiş olduğuna bakıldı. 208 hasta içinde, takip edildikleri süre boyunca, 142 hastanın (%68,3) ilacının hiç değiştirilmemiş olduğu görüldü. İlacının en az 1 kez değiştirildiği hasta sayısı 66 olarak saptandı. İlaçlarının 1 kez değiştirildiği hasta sayısı 54 idi. İlacı değiştirilen hastalarda değişim nedenine bakıldığında %83,3'ünde tedavi uyumsuzluğu görülürken; %16,7'sinde RA primer yanıtı saptandı. Takip süreleri içinde yan etki gelişmemiş olduğu gözlemlendi. Bu incelemede 50±20,5 ay kullanım ile infliksimab en uzun süre kullanılan biyolojik ajan olmuştur. İkinci sırada ise 46±24,2 ay kullanım süresiyle etanercept bulunmaktadır. Hastalar arasında en çok kullanılan adalimumab, 43±29,2 ay kullanım süresiyle üçüncü sırada yer almıştır. Bunu, 39±18,2 ay ile rituksimab takip etmekte olup; sertolizumab 36±14,6 ay, golimumab 34±12,8 ay, abatacept 31±16,3 ay, tocilizumab 29±17,8 ay, tofasitinib ise 24±3,5 ay olarak sıralandı. İnfliksimab, etanercept, adalimumab ilaçta kalma süresine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Biyolojik ajanların değiştirilmesine kadar geçen süreye etki eden faktörler görülmekte olup; özellikle cinsiyet ve hiperlipidemi dikkat çekmektedir. Hiperlipidemi olan hasta grubuna, düşük dansiteli lipoprotein düzeyi 160 mg/dl ve üzeri olan hastalar ile trigliserid düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan hastalar dahil edildi. Hiperlipidemi tanısı olan hastalarda ilaçta kalım süresinin 8 kat azalmakta olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca kadın cinsiyetin ilaçta kalma süresini 3 kat azaltmış olduğu saptanmıştır. Buna karşın; kronik böbrek hasarı olan (3 ay boyunca MDRD 6 variable ile hesaplanmış EGFR değerinin 60 ml/dk/1,73 m² ve altında olduğu hastalar) hastalarda ilaçta kalma süresinin 0,18 kat uzadığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda romatoid artrit tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlara yanıt ve ilaçta kalma süresine etki eden faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu faktörler; cinsiyet, tanı yaşı, hiperlipidemi varlığı, kronik böbrek hasarı, steroid kullanımı, tedavi öncesi ESH değeri, HbsAg pozitifliği, VAS hekim değeri, tedavi öncesi CRP değeri, Anti-CCP pozitifliği ve biyolojik tedavi altında takip süresidir.

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE RATIOS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING FOLLOW-UP BIOLOGICAL TREATMENT IN RHEUMATOLOGY CLINIC

SUMMARY

Rheumatoid arthritis; autoimmune-mediated persistent synovitis is a disease characterized by systemic inflammation and the presence of auto-antibodies (especially against rheumatoid factor and citrullinated peptides). (1,2) Failure to control it results in joint damage, loss of labor, reduced quality of life, and other comorbidities, particularly cardiovascular diseases. (2) In the treatment, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are key.

Biological agents are used when the synthetic DMARD group develops toxicity due to drugs that cannot be controlled by synthetic DMARDs. (2) Tumor necrosis factor inhibitors are the first biological agents followed by abatacept, rituximab and tocilizumab. (2) Our aim in the study; the factors affecting survival times in these biological agents and the evaluation of treatment response rates against biological agents.

In our study, we applied to the Department of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Trakya University, Faculty of Medicine, between 2013-2016. The data of a total of 208 patients were obtained retrospectively.

Of the patients, 158 were female (76%) and 50 were male (24%). The median and 25-75 percentiles were calculated because the age, age of diagnosis and the age at onset of the symptoms did not show normal distribution. The age at the time of study was 59 years, and

the age at which they were diagnosed was 52 years. The age of onset of symptoms is 52 years. When the patients were examined in terms of duration of disease and general follow-up period after diagnosis; The duration of the disease is 72 months and the general follow-up period is 72 months. The DAS-28 value of the patients was 3.8 while the CDAI value was 11.

Methotrexate was the most commonly used synthetic DMARD drug in 130 patients. Steroid use was present in 155 patients. 73 patients were using NSAIDs. In terms of the frequency of the first agent in terms of the agent in terms of the first agent; most frequently adalimumab (21.2%) was observed. This was followed by abatacept with 18.8%. Statistical analysis was performed on the time to start of a biological agent, the time it took to change to another biological agent, and the factors affecting it. The determination of these periods was taken from the beginning of each medication and from the time they were first changed. First of all, it was examined how many people had changed their drugs. In 208 patients, 142 patients (68.3%) had no change in their medications during the follow-up period. The number of patients whose drug was changed at least 1 time was 66. The number of patients whose drugs were changed 1 time was 54. When the reason of change in drug-altered patients was seen, 83.3% of the patients had non-compliance; In 16.7% of the patients, non-primary response to RA was detected. There were no side effects in follow-up periods. In this study, infliximab was the biological agent used for the longest period with the use of 50 ± 20.5 months. Etanercept is the second with 46 ± 24.2 months. Adalimumab, which is the most widely used among patients, ranked third with 43 ± 29.2 months of use. This was followed by rituximab with 39 ± 18.2 months; rigidity was 36 ± 14.6 months, golimumab 34 ± 12.8 months, abatacept 31 ± 16.3 months, tocilizumab 29 ± 17.8 months, and tofasitinib 24 ± 3.5 months. There was no statistically significant difference between infliximab, etanercept and adalimumab drug duration.

Factors affecting the time to change of biological agents are seen; especially gender and hyperlipidemia are noteworthy. Patients with hyperlipidemia, patients with low-density lipoprotein levels of 160 mg / dl, and patients with triglyceride levels of 200 mg / dl or more were included. In patients with a diagnosis of hyperlipidemia, the duration of drug survival was reduced by eight times. In addition, it was found that female gender decreased the duration of drug stay 3 times. However; In patients with chronic kidney damage (MDF 6 variable calculated for 6 months with EGFR value of 60 ml / min / 1.73 m² and below), the duration of drug stay was 0.18 fold.

As a result; In our study, the response to biological agents used in the treatment of rheumatoid arthritis and the factors affecting the duration of drug stay have been shown. These factors; gender, age at diagnosis, presence of hyperlipidemia, chronic renal damage, steroid use, pre-treatment ESR value, HBsAg positivity, VAS physician value, pre-treatment CRP value, anti-CCP positivity and follow-up time under biological treatment.



KAYNAKÇA

1. McInnes I. B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2328–37.
2. Scott D. L, Wolfe F, Huizinga T. W. J. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108
3. Lipsky P. E. Romatoid artrit (çeviri: S. Akar). Akkoç N, Biberoglu K. (Editörler). *Harrison's Principles of Internal Medicine Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
4. Turesson C, Matteson E. L. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement, Brasington R. D, JR. Clinical features of rheumatoid arthritis, Learch T. J. Imaging of rheumatoid arthritis, Gravallesse E. M, Monach P. A. The rheumatoid joint: synovitis and tissue destruction. Hochberg M. C, Silman A. J, Smolen J. S, Weinblatt M. E, Weisman M. H. (Eds.) *Rheumatology*, 6th ed. , Philadelphia, Mosby ; 2014
5. Burmester G. R, Pope J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338–48
6. Varol Ö. İ. Romatoid Artrit, Skleroderma Ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda D Vitamin Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisi (Tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013
7. Karaaslan Y. Romatizmanın Tarihi: Romatizma Üzerine – 3. Numune Gazetesi, 2010 Mart; 1(3):15
8. Smolen J. S, Aletaha D, McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–

9. Silman A. J, Pearson J. E. Supplement Review: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. ARC Epidemiology Unit, School of Epidemiology & Health Sciences, University of Manchester, Manchester, UK, 2002 May 9.
10. Özsoy* M. H, Altınel**L, Başarır***K, Çavuşoğlu*A. T, V. Dinçel*E. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. TOTBiD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi, 2006; Cilt: 5 Sayı: 3-4
11. Taş * F, Kaptanoğlu** E, Akkurt*** İ, Nacitarhan ** V. Romatoid artritte akciğer tutulumunun yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 2004; 26 (1): 23 – 28.
12. Kay J, Upchurch K. S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA, 2012 September 14.
13. Arnett F. C, Edworthy S. M, Bloch D. A, McShane D. J. Fries J. F, Cooper N. S, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria For The Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism, March 1988; Vol. 31, No.3.
14. Yıldırım R, Yazıcı Y. Romatoid artritte erken tedavi. RAED Dergisi 2012;4(2):59-67.
15. Pay S. Erken romatoid artrit tanısında ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntülemenin rolü. RAED dergisi, 2009/1; 9-16.
16. Tuncay F, Borman P, Kaygısız F, Erdem H. R, Kurt E. E. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinin, Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI) ile Değerlendirilmesi ve Diğer Klinik Hastalık Aktivite İndeksleri ile Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2015; 35(3):179-8.
17. Uçar M, Sarp Ü, Karaçavuş S, Börekçi E, Nas Ö, Akyol L, Balbaloğlu Ö. Romatoid artritte hastalık aktivite skorları ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. Bozok Tıp Dergisi 2014; 4(3):1-6.
18. Smolen J. S, Aletaha D, Koeller M, Weisman M. H, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007; 370: 1861–74.
19. Alptekin D. Ö. Romatizmal hastalıkların kullanılan biyolojik ajanlara güncel bakış. Bidder Tıp Bilimleri Dergisi, 2011; Cilt 3, Sayı: 3, 41-49.
20. Savran* Y, Akkoç**N. Romatoid artrit tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 12(4): 167-174.
21. Şendur*N, Karaman**G, Şavk**E, Şahinkarakaş***E. Akut Metotreksat

- Toksisitesinin Erken Belirtisi: Deri Ülserleri. T Klin Tıp Bilimleri, 2002, 22.
22. Borman P, Özdemir O. Derleme: Gebelik döneminde romatizmal hastalıklar ve anti romatizmal ilaç kullanımı. Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi, 2015; 61: 358-65.
 23. Ergin E. S, Kibar S. İleri yaşta artrit: romatoid artrit ve ayırıcı tanısı. Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi, 2013;59:242-9
 24. Top C, Terekeci H. Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:387-398.
 25. Akkoç N. Romatizmal hastalıklarda kortikosteroidlerin kullanımı. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2004 Eylül.
 26. Kalfa M, Aksu K. Anti -tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon. RAED Dergisi 2011;3(3-4):49-56.
 27. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgöl G, Özgöçmen S. The Reported Adverse Effects Related to Biological Agents Used for the Treatment of Rheumatic Diseases in Turkey. Türk J Rheumatol 2013;28(3):149-162.
 28. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz A. J, et. al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 54, No. 5, May 2006.
 29. Fluori I, Markatseli T, Voulgari P, Boki K, Papadopoulos I, Settas L. ve ark. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014; 43 447–457.
 30. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini F. B, Caporali R, Bazzani C, Gorla R. ve ark. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. Autoimmunity Reviews 2009; 8 431-437.
 31. Potter C, Hyrich K. L, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons D. P. M ve ark. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. BMJ. 2009;68:69–74. doi:10.1136/ard.2007.084715.
 32. Ahlme'n M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K. Influence of gender on

- assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *BMJ*. 2010;69:230–233. doi:10.1136/ard.2008.102244.
33. Neovius M, Arkema E. V, Olsson H, Eriksson J. K, Kristensen L. E, Simard J. F, Askling J. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *BMJ*. 2015;74:354–360. doi:10.1136.
 34. Lesuis N, Befrits R, Nyberg F, Van Vollenhoven R.F. Gender and the treatment of immune mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Medicine* 2012, 10:82.
 35. Anderson J. J, Wells G, Verhoeven A. C, Felson D. T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 1, January 2000, pp 22–29.
 36. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffener B, Giardina A. R. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care & Research* vol. 65, no. 1, january 2013, pp 94–100 doi 10.1002/acr.21768.
 37. Hetland M. L, Christensen J, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen T. Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab Results From Eight Years of Surveillance of Clinical Practice in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 62, No. 1, January 2010, pp 22–32 DOI 10.1002/art.27227.
 38. Hyrich K. L, Watson K. D, Silman A. J, Symmons D. P. M ve ark. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558–1565 doi:10.1093/rheumatology/ke1149.
 39. Souto A, Maneiro J. R, Go´mez-Reino J. J. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2016;55:523_534 doi:10.1093/rheumatology/kev374.
 40. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. TNF- α Antagonist Survival Rate in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients. Observed under Conditions of Standard Clinical Practice. *New York Academy of Sciences*;

- Contemporary Challenges in Autoimmunity: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1173: 837–846 (2009). doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04621.
41. Ostergaard M, Unkerskov J, Linde L, Krogh N. S, Ravn T, Ringsdal V. S. ve ark. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIO database. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 36:2, 151-154, doi: 10.1080/03009740601089267.
 42. Klaasen R, Wijbrandts C. A, Gerlag D. M, Tak P. P. Body Mass Index and Clinical Response to Infliximab in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 2, February 2011, pp 359–364 doi 10.1002/art.30136.
 43. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen G. A. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. February 2010 doi.org/10.1211/jpp.57.11.0005.
 44. Oktayoğlu P, Tekeoğlu İ. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavi ve Biyolojik Ajanlar. *SAKARYAMJ*. doi:10.5505/sakaryamj.2011.36844.
 45. Çildağ S, Şentürk T. Correlation between hepatitis b and c positivity and rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *Viral Hepatitis Journal* 2014; 20(1): 28-31 doi: 10.4274/vhd.97269.
 46. Kalyoncu U,1, Karadağ Ö, Kılıç L, Doğan İ, Maraş Y, Kısacık B. Romatoid artrit biyolojik ajanların ilaçta kalım oranları aynı mı? 2013 HÜR-BİO RA veri tabanı gerçek yaşam verileri.14.Ulusal Romatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.2013.
 47. Lipsky P. E, Van der Heijde D.M.F.M, St Clair E. W, Furst D. E, Breedveld F. C. ve ark. İnfliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The new england journal of medicine*; November 30, 2000.
 48. Weinblatt M. E, Keystone E. C, Furst D. E, Moreland L. W, Weisman M. H, Birbara C. A. ve ark. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate: The ARMADA Trial. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 1, January 2003, pp 35–45 doi 10.1002/art.10697.
 49. Nüßlein H. G, Galeazzi M, Alten R, Bensen W. G, Nurmohamed M.T, Lorenz H. M. ve ark. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):489-99. Epub 2016 Mar

- 10.
50. Hellmann D. B, Imboden J. B, Rheumatologic, Immunologic & Allergic Disorders. (Edi.) Papadakis M. A, Mcphee S. J, Rabow M. W. A Lange Medical Book 2016.Current Medical Diagnosis & Treatment. Mcgraw-Hill Education. 2016.
51. Şaş S, Şahin Ö, Elden H, Hayta E, Kaptanoğlu E. Romatoid Artritli Hastalarda Romatoid Faktör İzotiplerinin Hastalık Prognozuyla İlişkisi. Researchgate [İnternet]. 2011 Haziran. Ulaşmak için: <https://www.researchgate.net/publication/294259871>
52. Özçelik Ö. Romatoid artrit tedavisinde rituksimab veya abataceptin etkinliği ve güvenirliliği retrospektif çalışma. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
53. Akman M, Budak Ş, Kendir M. Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. Marmara Medical Journal 2004;17(3);113-120.
54. Smolen J.S, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M ve ark. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. BMJ. 2017;76:960–977.
55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Mayıs 2018. Ankara. ISBN: 978-605-4011-32-2.
56. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. Ankara. ISBN: 978-605-4011-34-6.
57. Kasapoğlu E. S, Enç N. Koroner Arter Hastaları için Bir Rehber. Journal of Cardiovascular Nursing 2017;8(15):1-7. doi: 10.5543/khd.2017.42713.
58. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. Ankara. ISBN: 978-605-4011-30-8.
59. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(38):1-7.
60. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 April; 71(0 2): i86–i88. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200618.

EKLER

Ek 1

TEZ ÇALIŞMA FORMU:

Hastanın:

Dosya No:

Ad Soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

Tanı:

Tanı Yaşı:

Semptom Başlangıç Yaşı:

Hastalık süresi: (Ay olarak)

Tanı Sonrası Genel Hastalık Takip Süresi: (Ay olarak)

Komorbid Hastalıklar:

1) Hipertansiyon 2) DM 3) Hiperlipidemi 4) Diğer

Sigara Kullanım Durumu:

1)Hiç içmemiş. 2)Bilinmiyor. 3)İçip bırakmış. 4) Halen içiyor.

BİYOLOJİK TEDAVİ ÖNCESİ İLK DEĞERLERİ:

Klinik olarak:

Biyolojik tedavi altında tespit edilebilen takip süresi (Ay olarak):

Şiş eklem sayısı (28 eklem):

Hassas eklem sayısı(28 Eklem):

İndeksler:

VAS Ağrı:

VAS Global:

HAQ:

VAS Hekim Değerlendirme:

DAS 28:

CDAI:

Laboratuvar değerleri:

ESH:

CRP:

Anti CCP:

Romatoid Faktör:

HBs Ag:

Anti HBs:

Anti HBc Total:

Anti HCV:

Tüberkuloz Profilaksi Durumu:

PPD/Quntiferon (mm):

Tüberkuloz için INH profilaksisi var mı:

1) evet 2) hayır

Varsa ne kadar süre kullanmış (ay olarak):

Ekstra-artiküler Tutulum :

1)evet 2) hayır

Varsa :

1)Göz 2)Akciğer tutulumu 3)Romatoid nodül 4) Santral ve periferik sinir tutulumu

5) Böbrek tutulumu 6) Kardiyak tutulum 7)Gastrointestinal tutulum 8) Cilt tutulumu

BİYOLOJİK TEDAVİ ALTINDA TAKİPTEKİ DEĞERLERİ (0-3-6-12-15-18-24-36.

aylarda):

Klinik olarak:

Biyolojik tedavi altında tespit edilebilen takip süresi (ay olarak):

Şiş eklem sayısı (28 eklem):

Hassas eklem sayısı(28 Eklem):

Laboratuar değerleri:

ESH:

CRP:

İndeksler:

VAS Ağrı:

VAS Global:

HAQ:

VAS Hekim Değerlendirme:

DAS-28:

CDAI:

3 ayda bir kontrollere göre DAS 28'deki değişim (EULAR İyi Yanıt Kriterlerine Göre):

1. yok

2. moderate
3. İyi

3 ayda bir kontrollere göre CDAI'daki değişim(EULAR İyi Yanıt Kriterlerine Göre):

1. yok
2. moderate
3. İyi

Ekstra-artiküler Tutulum :

1)evet 2) hayır

Varsa :

- 1)Göz 2)Akciğer tutulumu 3)Romatoid nodül 4) Santral ve periferik sinir tutulumu
- 5) Böbrek tutulumu 6) Kardiyak tutulum 7)Gastrointestinal tutulum 8) Cilt tutulumu

Kullandığı ilaçlar :

- a) Abatasept b)Adalimumab c)Etanersept d)Golimumab e)İnfliksimab
f)Rituksimab g)Sertolizumab h)Tosilizumab ı)Tofasitinib i)Hidroksiklorokin
j)Leflunomid k)Metotreksat l)Sulfasalazin m)Steroid

Steroid almışsa:

- Uygulama yolu:
a)oral b) iv c) im
- Etken maddenin adı:
- Uygulanan doz:
- Uygulama sıklığı:
- Başlangıç tarihi:
- Başlangıç dozu:
- En son doz:
- Kullanım süresi (ay olarak) :

Biyolojik Ajanın :

- Uygulanan doz:
- Uygulama sıklığı:
- Başlangıç tarihi:
- Ne kadar süre kullanıldı (ay olarak):
- Başlangıç dozu:
- En son doz:
- İlaç halen kullanıyor mu:

a) evet b) hayır

Cevap Hayır İse Yeni Başlanan Biyolojik Ajanın:

- Uygulanan dozu:
- Uygulama sıklığı:
- Başlangıç tarihi:
- Ne kadar süre kullanıldı (ay olarak):
- Başlangıç dozu:
- En son dozu:

Değiştirilen İlacın:

a. Kesilme tarihi:

b. Kesilme nedeni :

- a) Etkisizlik b) Tedavi uyumsuzluğu (takip dışı kalma) c) Doktor isteği
d) Yan etki e) Diğer: açıklayınız

i. Etkisizlik ise:

- a) Primer etkisizlik b) Sekonder etkisizlik

ii. Yan etki :

- a) Kanser gelişimi b) Enjeksiyon yeri reaksiyonu c) İnfüzyon reaksiyonu
d) Enfeksiyon gelişimi e) Psöriazis gelişimi

f) Lupus gelişimi

g) Üveit gelişimi h) Tüberküloz ı) sitopeni i) GİS yan etkiler

j) nefrotoksisite ı) hepatotoksisite

iii. Kanser gelişimi ise tipi:

iv. Enfeksiyon ise:

- a) yaşamı tehdit eden enfeksiyon b) Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon
c) ayaktan tedavi edilen enfeksiyon

v. Enfeksiyon Tipi:

Baden Remisyon İndexine Göre Remisyon Varlığı :

1. Evet

2. Hayır

Cevap evet ise remisyon süresi (ay olarak):

Ek2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/55	
	PROTOKOL ADI	Romatoloji Kliniği Takipli Romatoid Artrit Hastalarının Biyolojik Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Barış YILMAZER	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03/03		Tarih: 19.02.2018
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Barış YILMAZER'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Beliz ÇAMUR'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Gönül ÜSTÜN Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.