

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI TUTULUMUNDA
HACETTEPE ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE İZLENEN HASTALARIN MORBİTİDE,
MORTALİTE VE PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ**



Araş. Grv. Dr. Mustafa EKİCİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI TUTULUMUNDA
HACETTEPE ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE İZLENEN HASTALARIN MORBİTİDE,
MORTALİTE VE PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ**

Araş. Grv.Dr. Mustafa EKİCİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umut KALYONCU

ANKARA 2019

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde ve hayatımın her alanında yardımlarını esirgemeyen eşim Gökçen'e, bu süreçte hayatımıza giren ve hayatı çekilir kılan biricik kızım Alya Ece'ye;

Akademik yaşamımda rol modelim, bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, kendisi ile çalıştığım için çok şanslı olduğum tez danışmanım Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya, bu süreçte bana yardımcı olan Uzm. Dr. Alper Sarı'ya;

İç hastalıkları eğitimim boyunca her aşamada beraber ilerlediğimiz ve tez sürecinde de manevi ve teknik bilgi birikimini benimle paylaşan Dr. Rıza Can Kardaş'a;

İç hastalıkları eğitimini benim için daha güzel hale getiren çalışma arkadaşlarıma;

Romatoloji poliklinikte çalıştığım tüm değerli hocalarım ve kıymetli çalışanlarına;

Hastaların tomografilerini ayrıntılı olarak tekrar değerlendiren Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Macit Arıyürek, Uzm. Dr. Gamze Durhan, Dr. Yusuf Baytar'a teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Mustafa E, Romatoid Artrit İnterstisiyel Akciğer Hastalığı Tutulumunda Hacettepe Romatoloji Kliniğinde İzlenen Hastaların Morbitide, Mortalite ve Prognoz Değerlendirmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. RA'lı hastalarda pulmoner tutulum karakteristiğinin non-invaziv yöntemler olan SFT ve YÇBT ile araştırılması, kliniğimizin tedavi seçimlerinin belirlenmesi, ilaç devamlılığı, mortalite, prognoz değerlendirme, pulmoner tutulum tipleri ile hastaların klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmıştır. Kliniğimize 01.01.2010 ile 30.09.2018 arası başvuran toraks BT'si olan ve üç farklı radyolog tarafından tanısı doğrulanan 156 (%30,8 erkek) romatoid artrit interstisiyel akciğer hastalığı (RA İAH) hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda önceden belirlenmiş klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Retrospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme sonrası İAH alt tipleri NSİP: 51 (%32,6), UIP:89 (%57), AD:16 (%10,2) saptandı. RA tanı yaşı 55,5 (12,1), İAH semptom yaşı 60,7 (11,5), İAH tanı yaşı 62,7 (9,7), ölüm yaşı 70,7 (47,8-85,7), İAH nedeni ile takip süresi 4,5 (3,9-5) ve RA tanısı ile İAH arasında geçen süre 6,3 (7,3) yıl bulundu. 40 (%25,6) hasta exitus olmuştur. 5 yıllık survival oranı %78 saptanmıştır. UIP olan hastalarda ölüm NSIP ve AD olanlara göre daha fazlaydı (log-rank 0.004). Ayrıca RA ve İAH arasındaki süre kıaldıkça ve plevral efüzyon varlığında ölüm daha fazladır. Multivariate analiz sonuçlarına göre RA-İAH arasının 3 yıldan kısa olması mortaliteyi 4,3 kat, UIP varlığı 10,3 kat ve plevral efüzyon bulunması 14,4 kat artırmaktadır. Kontrol BT'si yapılan hastaların %41,5'inde progresyon saptandı. Biyolojik tedavi alma oranı %44,2 bulundu. Pulse steroid ve siklofosfamidin ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla kullanıldığı, son zamanlarda ritüksimabın İAH grubunda daha fazla tercih edilen biyolojik ajan olduğu saptandı. Yeni tanı RA hastalarına başlangıç akciğer grafisi çekilmesi ve şüphelenilen hastada erken YÇBT İAH tanısının erken konması için faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, intertisiyel akciğer hastalığı

İNGİLİZCE ÖZET

Mustafa E, Evaluation of Morbitide, Mortality and Prognosis in Patients in Hacettepe Rheumatology Clinic with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2019.The aim of the study was to investigate of pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis by non-invasive methods which are pulmonary function tests (PFT) and high resolution computed tomography (HRCT) and to determine the treatment choices, continuity of drug treatment, mortality, prognosis and also to assess clinical and laboratory findings associated with pulmonary involvement types. Patients (n=156, 30.8% male) who had thorax BT and were diagnosed with rheumatoid arthritis interstitial lung disease (RA ILD) admitted to our clinic between 01.01.2010 and 30.09.2018 were included in the study and the diagnosis was confirmed by three different radiologists. Clinical and laboratory data which were already available before were recorded for all patients. Data collected retrospectively were evaluated with appropriate statistical methods. After radiological evaluation, ILD subtypes were NSIP: 51 (32.6%), UIP: 89 (57%), AD: 16 (10.2%). The age of diagnosis of RA was 55.5 (12.1) years, the age of symptoms of ILD was 60.7 (11.5) years, the age of diagnosis of ILD was 62.7 (9.7) years, and the age of death was 70.7 (47.8-85.7) years, the duration of follow-up due to ILD was 4,5 (3,9-5) years and the time between diagnosis of RA and ILD was 6.3 (7.3) years. Forty patients (25.6%) died. The 5-year survival rate was 78%. Mortality was higher in patients with UIP than with NSIP and AD (log-rank 0.004). Furthermore, as the time between RA and ILD was shorter and pleural effusion was present, death ratio was more. According to multivariate analysis results, ILD-RA interval shorter than 3 years, presence of UIP and presence of pleural effusion increased mortality by 4.3, 10.3 and 14.4 times, respectively. Progression was detected in 41.5% of the patients who underwent control CT. Biological treatment rate was found 44.2%. Pulse steroid and cyclophosphamide were found to be used significantly more in the dying patient group, and recently, rituximab was the more preferred biological agent in the ILD group. Initial chest radiography for the

patients who have got a recent diagnosis of RA may be useful and also HRCT may be useful to diagnose ILD in suspected patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, interstitial lung disease



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar.....	xii
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Romatoid Artrit	3
2.2 Patogenez.....	6
2.3 Tanı.....	9
2.4 Klinik Özellikler	10
2.4.1 Eklem Bulguları.....	10
2.4.2 Eklem Dışı Bulgular.....	13
2.5 Romatoid Artritin Akciğer Tutulumu.....	18
2.5.1 İnterstisiyel Akciğer Hastalığı	18
2.5.2 Plevral Efüzyon.....	24
2.5.3 Romatoid Nodül	24
2.5.4 İlaçlara Bağlı Akciğer Toksisitesi.....	25
2.6 Romatoid Artritin Tedavisi	25
2.6.1 Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)	25
2.6.2 Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (bDMARD)	27
3 HASTALAR ve YÖNTEM	29
3.1 Hasta Seçimi	29
3.1.1 Araştırmaya dahil olma kriterleri	29
3.1.2 Araştırmadan dışlanma kriterleri	29
3.2 Bakılan Parametreler	30
3.2.1 Demografik, klinik bulgular ve hastalık aktivitesi.....	30

3.2.2	İntertisyel akciğer hastalığı ile ilgili değerlendirme.....	31
3.3	İstatistiksel Analiz.....	32
3.4	Araştırmanın Etik Yönü	33
4	BULGULAR.....	34
4.1	Hasta Grubu Oluşumu.....	34
4.2	İAH tanı paternine göre Demografik ve Klinik Özellikler.....	35
4.3	Akciğer BT'ye göre radyolojik bulgularda ilerleme ve ilişkili faktörler	49
4.4	Mortaliteye göre Demografik ve Klinik Özellikler	53
4.5	Survival Analizi	61
4.6	Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Multivariate Analizi.....	68
5	TARTIŞMA.....	69
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
7	KAYNAKÇA.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
AD	: Airway Disease
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikoru
BOOP	: Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
CI	: Güven aralığı
CRP	: C- Reaktif Protein
CTLA	: Sitotoksik T lenfosit Antijeni
DAS-28	: Hastalık Aktivite İndeksi
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMARD	: Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEF25-75	: Maksimum Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV1	: Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniye
FEV1/FVC	: Zorlu Ekspiratuar Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
EKO	: Ekokardiyografi
EULAR	: Yıllık Avrupa Romatoloji Kongresi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HAQ	: Health Assesment Questionare (Hastalık Değerlendirme Anketi)
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni

İAH	: İnterstisiyel Akciğer Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LİP	: Lenfositik İnterstisiyel Pnömoni
MKF	: Metokarpofalengiyal
MTF	: Metatarsofalengiyal
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
NSİP	: Non Spesifik İnterstisiyel Pnömoni
PAB	: Pulmoner Arteriyel Basınç
PIF	: Proksimal İnterfalengial
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UİP	: Usual(olağan) İnterstisiyel Pnömoni
VAS	: Vizüel Analog Skala
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER

Şekil 1. RA başlangıcından sorumlu olan faktörler.....	3
Şekil 2. RA patogenezinde rol alan immün sistem hücreleri ve sitokinler.	8
Şekil 3. Ellerde ilerlemiş RA'ya bağlı deformiteler.	11
Şekil 4. UİP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.....	21
Şekil 5. NSİP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.....	21
Şekil 6. Hasta grubunun oluşumu.	34
Şekil 7. RA tanı yaşı, İAH semptom yaşı, İAH tanı yaşı ve ölüm yaşlarının arasındaki zamansal ilişki.	36
Şekil 8.NSİP tanı paterni;(A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B).....	37
Şekil 9. UİP tanı paterni;(A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B)	37
Şekil 10 AD tanı paterni;(A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B)	37
Şekil 11. UİP de BT progresyon şeması.	51
Şekil 12. NSİP'da progresyon şeması.	52
Şekil 13. Ölen Hastalarda Progresyon Şeması.....	58
Şekil 14. İAH da genel sağ kalım grafiği.....	62
Şekil 15. İAH alt tiplerine göre sağ kalım grafiği.....	63
Şekil 16. Progresyona göre sağ kalım grafiği.....	64
Şekil 17. FM'de İAH ile uyumlu ral olup olmamasına bağlı sağ kalım grafiği.	64
Şekil 18 Plevral efüyon olup olmamasına bağlı sağ kalım analizi.....	65
Şekil 19 RA-İAH arası 3 yıla göre katagorize edildiğinde sağ kalım analizi	65
Şekil 20.RA-İAH arası 5 yıla göre katagorize edildiğinde sağ kalım analizi	66

TABLOLAR

Tablo 4.2.1. BT de İAH paternlerine göre klinik ve demografik özellikler.....	38
Tablo 4.2.2. Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları.	41
Tablo 4.2.3. Akciğer BT’de İAH paternine göre başlangıç ve son vizitteki Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları.....	44
Tablo 4.2.4. Akciğer BT paternine göre steroid ve sentetik DMARD, immünsüpresif tedavilerin hayatları boyunca ve son vizitte kullanımları.	46
Tablo 4.2.5. Akciğer BT paternine biyolojik DMARD, immünsüpresif tedavilerin hayatları boyunca ve son vizitte kullanımları.....	47
Tablo 4.2.6. Biyolojik tedavi kullananlarda tanı patternine göre aktivite skorları.....	48
Tablo 4.3.1. Progresyona etki eden faktörler.	50
Tablo 4.3.2. Progresyona etki eden faktörler (multivariate analiz).	50
Tablo 4.4.1. Mortaliteye göre klinik ve demografik özellikler.....	54
4.4.2 klinik özellikler (devam)	55
Tablo 4.4.3. RA-İAH arası süreye göre mortalite ilişkisi.	55
Tablo 4.4.4. Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları.	56
Tablo 4.4.5. Solunum Fonksiyon Testi.	59
Tablo 4.4.6 Mortalite durumuna göre hastaların kullandıkları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler	60
Tablo 4.4.7. Mortalite durumuna göre hastaların kullandıkları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler(devam).....	61
Tablo 4.5.1. Çeşitli Faktörlere göre sağ kalım analiz sonuçları.	67
Tablo 4.6.1. Multivariate analiz sonuçları.....	68

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) prevelansı yaklaşık toplumda %0,2-1'dir. Ülkemizdeki prevelansı ise %0,36'dır. RA insidansı erkelerde 12-70/100.000, kadınlarda 25-130/100.000'dir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1/3'dür. (1) Romatoid artrit hastalarının büyük bir çoğunluğunda ekstraartiküler tutulum vardır. Hastalığın sık görülen eklem dışı organ patolojileri arasında hematolojik bulgular, nodüller, plöropulmoner bulgular, kardiyak bulgular, göz bulguları, nörolojik bulgular, vaskülit, Felty sendromu ve amiloidoz yer alır. (2) Bunun önemli bir kısmı da interstisiyel akciğer hastalığı(İAH) tutulumudur. RA da ilk akciğer tutulumu 1948 yılında Ellman ve Ball tarafından tanımlanmıştır. (3) Yaklaşık RA'lı hastaların %10'unda görülür. Risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, genetik, şiddetli hastalık, yüksek RF ve CCP titrelerinden oluşur. Romatoid artrit, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır. RA İAH hastaları daha yaşlı, erkeklerde daha fazla ve seropozitivite sıklığı yüksek olan hastalardır. (4) Sigara kullanımı proteinlerdeki sitrülillenmeyi artırarak bu duruma katkıda bulunur.

2004-2016 yılları arasında 31.333 RA'lı hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmasında 679 İAH tespit edilmiş. %14 hastada İAH, RA tanısından 1-5 yıl önce; % 34 hastada RA ile aynı anda ya da RA tanısından sonraki 1 yıl içinde; % 28 hastada ise RA tanısından 1-5 yıl sonra İAH saptanmış. (4) RA-İAH hastalarında bir yıllık mortalite % 13.9 (% 95 CI,% 11.4 - % 16.7) ve RA-İAH olmayan grupta ise % 3.8 (% 95 CI% 3.5-% 4.2) bulunmuş; 5 yıllık mortalite RA-İAH % 39.0 (% 34.4 - %43,5) RA-İAH olmayan grupta % 18.2 (% 17.3 - % 19.1) ve 10 yıllık mortalite sırasıyla % 60.1 (% 52.9 - % 66.5) ve % 34.5 (% 32.8 - % 36.1) saptanmış. Medyan sağkalımı RA-İAH'da 6.6 yıl saptanmış. (% 95 CI 5.6 - 8.6 yıl). (4)

RA da İAH'yı göstermede en spesifik yöntem (%96-100) Yüksek Rozolüsyonlu Toraks Bilgisayarlı Tomografisidir.(YÇBT) RA-İAH akciğerin tüm bölümlerini tutabilir.(parankim, havayolları, vs.) YÇBT de usual interstisiyel pnömoni (UIP), Organize pnömoni (OP), Non spesifik interstisiyel pnömoni (NSİP) paterni görülür. En sık görülen patern UIP paternidir. (2) Küçük hava yolu tutulumunu gösteren SFT

bulguları ile bronşektaziyi gösteren YÇBT bulguları arasında önemli derecede ilişki olduğunu göstermiştir. (5)

RA'lı hastalarda majör ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklarken yaklaşık %10-20'sinde pulmoner komplikasyonlar ölüm nedenini oluşturur. RA'lı hastalarda İAH olması olmamasına göre belirgin mortalite artışı ile ilişkilidir. RA İAH olanlarda fibrozis olan İAH'lılarda fibrozis olmayan İAH'lılara göre de mortalite daha fazladır. UIP'in mortalitesi de idiopatik pulmoner fibrozisin mortalitesi ile benzerdir. (1)

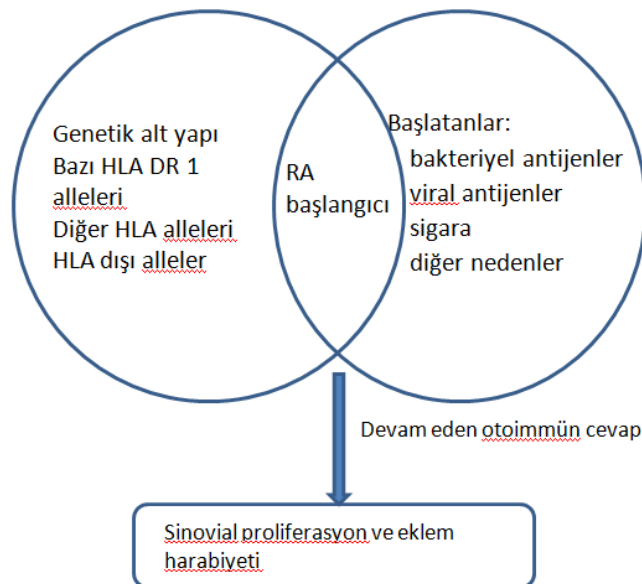
Bu tez çalışmasında RA'lı hastalarda pulmoner tutulum sıklığının, karakteristiğinin non-invaziv yöntemler olan solunum fonksiyon testleri (SFT) ve YÇBT ile araştırılması, Hacettepe Romatoloji kliniğinin tedavi seçimlerinin belirlenmesi, ilaç devamlılığı, ilaçtan fayda görme oranları, mortalite, prognoz değerlendirmesi, pulmoner tutulum ile hastaların klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Romatoid Artrit

Modern tıbbın kabul ettiği RA'nın ilk açıklaması Augustin Jacob Landré-Beauvais tarafından 1800 yılında yapılmıştır. Landré-Beauvais RA'nın belirtilerini fark ettiğinde Fransa da mülteci merkezinde çalışan 28 yaşında genç bir doktordu. O dönemde osteoartrit, gut gibi artritler bilindiğinden RA'lı hastaları primer astenik gut olarak açıkladı. İngiliz doktor Alfred Garrod'un gut hastalarında artmış ürik asit seviyeleri gözlemesi (19.yy) RA'nın guttan farklı bir hastalık olarak tanımlanmasını (Romatoid gut olarak tanımlamıştır) ve etyolojik açıdan ileri araştırmalar yapılmasını sağlamıştır. Oğlu Archibald Garrod 1890 da yazdığı "Romatizma ve Romatoid Artrit Üzerine Bir İnceleme" kitabında Landré-Beauvais tarafından tanımlanan artrite ilk kez Romatoid Artrit demiştir.(6).

Romatoid artrit (RA), genetik ve çevresel değişkenlerin katkıda bulunduğu, işlevsel olarak engelleyici bir hastalıktır. Toplumda en sık görülen kronik, eroziv, otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrittir. Nüfusun yaklaşık %1'inde görülür ve yaşam kalitesini, işlevsel durumu ve sağkalımı olumsuz yönde etkiler.(7)



Şekil 1. RA başlangıcından sorumlu olan faktörler.

Oral kontraseptif kullanımı, RA insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek uzun zamandır RA gelişme riskindeki önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir, ancak daha yakın zamanda bunun sadece ACPA-pozitif hastalar için geçerli olduğu ve ACPA-negatif hastalıkla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı yalnızca paylaşılan epitop pozitif olan hastalarda RA için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Sigara içme ve iki kopya HLA-DR β 1 ortak epitop sahibi olma ile anti-CCP pozitif RA gelişim riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Silika gibi diğer bronşial stress faktörlerine maruziyet de özellikle HLA DR4 alleli olan RA'ya eğilimli kişilerde RA riskini arttırır. (8) Ayrıca bakteriler (Mycobacteria, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori), virüsler (kızamıkçık, Epstein-Barr virüsü, parvovirüs) ve periodontal hastalık (Porphyromonas Gingivalis) da RA gelişiminde yer alan çevresel faktörlerdir. (9) Enfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimine neden olarak RA gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. P. gingivalis enfeksiyonunun sitrülline olmuş yeni antijenlerin ekspresyonuna neden olduğu ve genetik eğilimli kişilerde RA'yı tetikleyen erken mukozal immun cevabın gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. (10) Ek olarak stresli olaylar, olumsuz olaylar da RA başlaması ile ilişkilendirilmiştir.

Prevalansı farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda ve aynı popülasyonda farklı zamanlarda değişiklik gösterir. Türkiye de 2001-2002 yılları arasında İzmir'de yapılan bir çalışmada yaşam boyu RA kümülatif prevalansı %0,49 (0,77 kadın, 0,15 erkek) saptanmıştır. O zamanki Türkiye nüfusuna göre düzeltme yapıldığında prevalans %0,36 olarak hesaplanmıştır. Kadınlar erkeklere göre 2-4 kat daha fazla etkilenir ve en sık 35-45 yaş arası kadınlarda görülür. (11) Erkeklerde 45 yaşından önce başlaması nadirdir. Erkeklerde genelde 6.-8. dekatta görülür. Kohort çalışmalarında RA'nın yıllık insidansının, kadınlar için 100.000'de yaklaşık 40 ve erkekler için yaklaşık yarısının olduğunu göstermektedir. (9)

Romatoid artrit (RA) en tipik olarak poliartiküler hastalık olarak ortaya çıkar ve kademeli olarak başlar, ancak bazı hastalar aralıklı, migratuar eklem tutulumu olan veya monoartiküler hastalık ile akut başlangıçlı olarak ortaya çıkabilir. Baskın

semptomlar eklemlerde şişlik, ağrı ve sabah sertliğidir. Tipik olarak, parmakların metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemleri, başparmakların interfalangeal eklemleri, el bilekleri ve ayakların metatarsofalangeal (MTF) eklemleri hastalığın başlarında etkilenen artrit bölgeleridir. Dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler gibi üst ve alt ekstremitelerin diğer sinovyal eklemleri de yaygın olarak etkilenir. Eklemler genellikle simetrik olarak tutulur. (12) Bu hastalarda sistemik semptomlar da mevcut olabilir. Hastaların üçte birinde akut poliartrit belirgin miyalji, yorgunluk, düşük dereceli ateş, kilo kaybı ve depresyon ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla, nodüller veya episklerit gibi ekstraartiküler bulgular da mevcut olabilir. Anemi, sedimentasyon (ESR), C reaktif protein (CRP) yüksekliği eşlik edebilir. (9) Sabah sertliği, aktif RA'lı olanların ortak bir özelliğidir. RA dışındaki hastalıklarda nadiren ortaya çıkan bir saatten fazla sabah tutukluğu eklem de inflamasyonun ciddiyetini yansıtır. Fakat sabah tutukluğu veya uzun süren herhangi bir eylemsizlik süresinden sonra tutukluk da, hemen hemen tüm iltihaplı artropatilerde görülür. (13)

RA'nın başlangıcı bazı hastalarda epizodiktir. Birkaç eklem bölgesi birkaç gün ya da saat boyunca etkilenir ve günlerce ya da aylarca sürebilen semptomsuz dönemler olabilir. Bu epizodik duruma palindromik romatizma adı verilir. (14)

Hastalığın primer hedefi sinovyumdur. Sinovial dokular aşırı sıvı üretimine ve etrafındaki kemik, tendon, bağlarda erozyona neden olacak şekilde kontrolsüz şekilde hipertrofiye olur. (9)

RA'da yeni tedavi stratejileri erken ve etkili müdahaleler hastalık aktivitesinde azalmalar ve yaşam kalitesinde artmaya olanak sağlamıştır. Bununla birlikte, RA'da mortalite hala artmaktadır ve kardiyovasküler hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) erken ölümlere primer katkıda bulunmaktadır. Subklinik interstisyel akciğer anomalileri (İAA'lar) RA'lı hastaların %30-50'sinde tespit edilebilir, ancak klinik olarak anlamlı İAH'ye bireysel ilerleme riski bilinmemektedir. Bununla birlikte, İAA'lar mortalitenin artması ile ilişkilidir. Klinik olarak anlamlı İAH'lar, RA'lı hastaların %5-10'unda görülür. (4) İAH, RA'nın prevalansı arttığı bildirilen tek komplikasyondur ve tüm RA ölümlerinin ~%6'sını oluşturduğu gösterilmiştir. (15) Şiddetli kronik artiküler

hastalıkta, romatoid faktör (RF) titresi yüksek olan hastalarda, perikardit, miyokardit, kutanöz vaskülit, oküler inflamasyon ve Felty sendromu gibi diğer sistemik komplikasyonların varlığında plöropulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (16) RA-İAH'nın prognozunun önceki çalışmalarda kötü olduğu, RA-İAH'ın teşhisinde sadece 3 yıllık bir sağkalım olduğu bildirilmiştir.(15)

2.2 Patogenez

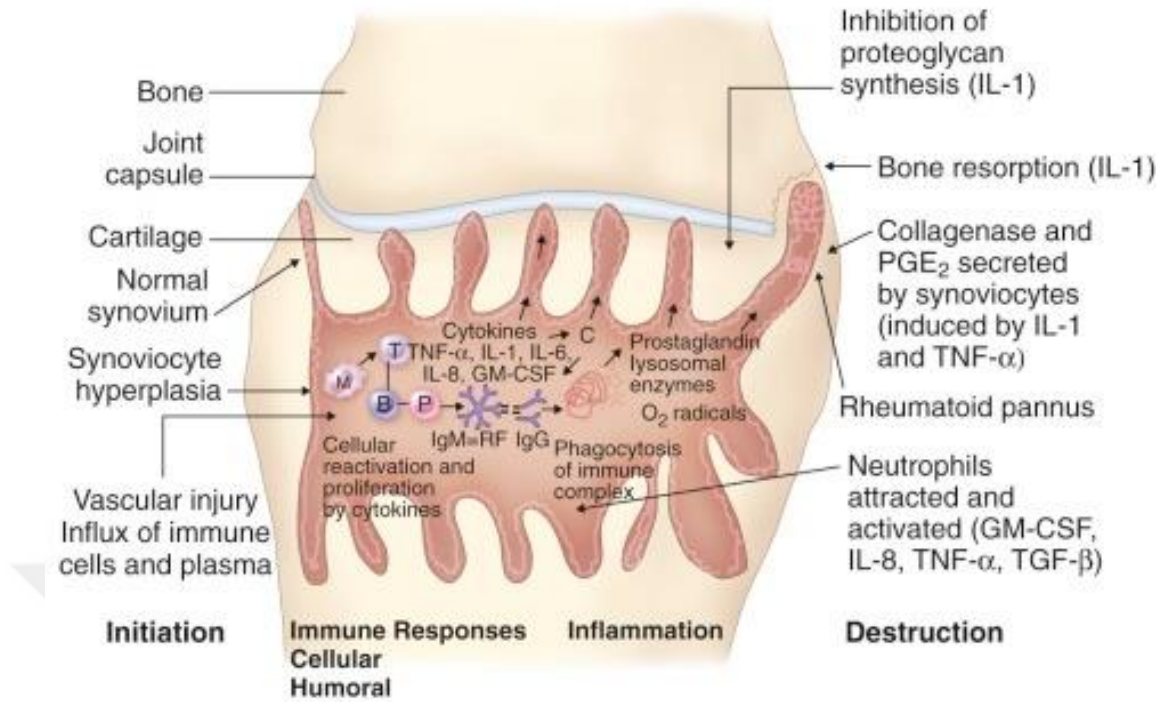
RA gelişim riskinde ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde genetik önemli bir rol oynamaktadır. İkiizlerde yapılan çalışmalarda monozigotik ikiizlerde %15, dizigotik ikiizlerde %5 oranında bir birliktelik vardır. İkiizler üzerindeki verileri kullanarak, RA'nın kalıtım derecesi yaklaşık %65 olarak tahmin edilmektedir. Bu veriler hem genetiğin önemine hem de genetiğin tek faktör olmadığına vurgu yapar. (9)

HLA gen bölgesinin 6. kromozomda bulunduğu bağışıklık sistemi, otoimmünite ve üremede rol alan yaklaşık 180 genin kodlandığı, bunlarından yarısının immünolojik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Günümüzde RA'nın hem insan lökosit antijenleri (HLA) hem de HLA dışı genlerin önemli katkıları olan multigenetik bir hastalık olduğu açıkça gösterilmiştir. Özellikle HLA DR 4'ün artmış RA riski ve daha şiddetli bir hastalık ile ilişkisi bilinmektedir. Bu ilişki DRβ1 zincirindeki üçüncü çok değişken bölgede yer alan bir aminoasit (70-74. pozisyonundaki QKRAA, QRRAA veya RRRRAA amino asit sıralaması) sekansınca oluşturulmaktadır.(17) RA ile ilişkili aminoasit sekansı "paylaşılan epitop" veya risk altındaki allel olarak adlandırılır. Ortak epitop kodlayan HLA-DRβ1 alleli ile RA arasındaki ilişki sadece anti-CCP pozitif hasta grubunda gözlenmiştir. (18) Paylaşılan epitop taşıyan bireylerin taşımayanlara göre daha ciddi RA bulguları ve daha sık ekstraartiküler hastalık bulgularına sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.(9) HLA DR 1 diğer RA ilişkili HLA gen bölgesidir.(19) Yapılan çalışmalar RA'nın genetik temelinin sadece üçte birinin HLA ilişkili genlerle açıklanabildiğini göstermektedir. Diğer genler trozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22), peptidil arjinin deaminaz tip 4 (PADİ 4), STAT 4 (signal transducer and activator of transcription), TRAF (tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör -1),

CTLA 4, CD40 gibi genlerdir. PADI 4 geninin kodladığı enzim, anti-CCP'nin hedefi olan arginini sitrülline çeviren enzimdir. HLA-DR β 1 03 anti-sitrülline peptid antijen (ACPA) antikorlarının daha düşük titreleri ile ilişkilidir ve siklik sitrülline peptit negatif RA için artan risk ile ilişkilidir. (9) HLA-DR β 1 bazı alelleri RA'ya karşı koruma ile ilişkilendirilmiştir. (DR β 1 * 0103, *301, * 0402, *403, * 0802, * 1302, *1501) (20)

RA'da sinovyumda yoğun lökosit infiltrasyonu oluşur. Sinovitin bir özelliği olan neoanjiogenez lokal hipoksik durum ve sitokinlerle indüklenir. Kronik otoimmün bir hastalık olan RA tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. RA sinovyumunda miyeloid hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler, TNF α , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ve kostimülatör moleküller gibi T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu yapan maddeleri uyarırlar. RA klasik olarak Th1 hücrelerinin hastalığı olması yanında son zamanlarda Th17 hücresinden salınan IL-17'nin de sinovial inflamasyona katkısına ait veriler giderek artmaktadır. Th17 grubu sitokinler arasında IL-17 yanında IL-21, IL-22 ve TNF- α yer alır. IL-17, TNF- α ile birlikte fibroblastların ve kondrositlerin aktivasyonunu uyarır ve inflamasyona katkıda bulunur. (21) Regülatuar T hücreler RA sinovyumunda fonksiyonel olarak inaktiftir ve TNF- α 'nın da regülatuar T hücre fonksiyonlarını bloke ettiği gösterilmiştir. RA patogenezinde B hücreler de önemli rol oynar. Sinovyal B hücreler, T hücre-B hücre agregatları şeklinde lokalizedir ve ektopik bir lenfoid folikül gibi izlenebilirler. (8) APRIL, BlyS, CC ve CXC gibi kemokinlerin ekspresyonu da B hücrelerin fonksiyonunda önemlidir. Plazma hücreleri de sinovyum ve komşu dokuya infiltre olurlar.

Doğal immünitinin önemli hücrelerinden olan makrofajlar, mast hücreleri, NK hücreleri sinovyal membranda bulunurlar, nötrofiller ise temel olarak sinovyal sıvıda bulunurlar. Monosit ve makrofajlar RA patogenezinde TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynarlar. (21)



Şekil 2. RA patogenezinde rol alan immün sistem hücreleri ve sitokinler.

RA'da kemokin reseptörü CCR9 ekspresyonu, sinovyal makrofaj ve periferik monositlerin CD14+ popülasyonunda artmıştır. CCR9, lökositlerin migrasyonunda ve retansiyonunda esas olan bir kemokindir. (21) Nötrofiller prostaglandin, proteaz ve reaktif oksijen radikallerini sentezleyerek sinovite katkıda bulunurlar. Romatoid sinoviyumda sinovyal fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS) en fazla bulunan hücre grubudur. FLS'ler inflammatuar kaskadın yönetilmesinde adaptif ve doğal immüitenin ilişkisinde temel rol oynarlar. (21) FLS'ler Th1 kaynaklı IL-27'nin etkisiyle oluşan inflamasyon da proinflammatuar sitokin ve MMP ekspresyonunu arttırırlar. Aynı zamanda FLS'ler IL-32 yoluyla makrofaj ve dendritik hücrelerden TNF-α, IL-1 ve IL-18 ekspresyonunu da uyarırlar. TNF-α'nın kendisi de FLS ekspresyonunu arttırır. RA sinoviyumunda artmış FLS kitlesi oksijeni tüketir ve hipoksi sonucunda anaerobik glikoliz tetiklenir. Bu olaylar sonucunda anjiyogenez uyarılır. Anjiyogenez oluşumu da kronik inflamasyonun devamına neden olur. FLS'ler bununla birlikte erozyon oluşumunda da önemli rol oynarlar. (21, 22)

Sitokinlerinlerin aktivasyonu çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna bağlıdır. RA da önemli sinyal yolları MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), JAK (janus

kinaz), ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz), Syk(dalak tirozin kinazı), BTK, PI3K (fosfoinizitol 3 kinaz), NFκB'dir.

Hiperplaziye uğramış olan sinovyum RA'da en önemli kıkırdak hasarı nedenidir. FLS'ler MMP sentezler (özellikle de MMP-1, 3, 8, 13, 14 ve 16), bunlar da tip II kollajen yapısını bozarlar ve biyomekanik fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler kıkırdağı olumsuz etkileyerek apoptoza neden olurlar. Bu süreç sonucunda yüzey kıkırdağının kaybı ve radyolojik olarak eklem aralığında daralma meydana gelir. (8) Hastaların %80 gibi bir çoğunluğunda kemiklerde erozyon ilk 1 yıl içerisinde meydana gelir. Derecesi inflamasyonun şiddeti ile ilişkilidir. MCSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve RANKL gibi sinovyumda yer alan sitokinler osteoklast farklılaşmasını ve periostal yüzeyden komşu kemiğe invazyonunu artırır. Aynı zamanda TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-17 de osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonunda önemli rol oynarlar. (23) 2. ve 3. Metakarpofalangeal eklemler mekanik sebeplerden ötürü erozyona eğilimlidirler. RA da kemik iliği ödemi de görülebilir.

2.3 Tanı

Eklemlerle ilgili tipik bulgular ağrı, tutukluk ve şişliktir; kızarıklık ve ısı artışı daha az görülür. Periferik küçük eklemlerin etkilenmesi ve sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla olması önemlidir. 6 haftadan kısa süreli artrit öyküsü varsa RA dışındaki akut viral artrit gibi sebepler düşünülmelidir. Güçsüzlük, kilo kaybı, düşük dereceli ateş gibi konstitüsyonel semptomlar ve ekstraartiküler bulgular eşlik edebilir. Laboratuvar olarak romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülünize peptit antikorları (anti-CCP) bakılır. İkisinden birinin pozitif olması RA için sensitiftir. İkisinin birlikte pozitif olmasının RA için spesifitesi daha yüksektir. Fakat hastaların %50'sinde başlangıçta bu testler negatif olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yükselmesi RA için tipiktir. RA ayırıcı tanısında ve takibinde gereken testler olan antinükleer antikor (ANA) titresi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları testleri, ürik asit ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. El ve ayak radyografisi ile RA için karakteristik eklem erozyonları tanı sırasında saptanabilir. (24)

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri

Eklem Tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
	4-10 küçük eklem(büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	5
Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	Negatif RF ve negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	Normal CRP ve normal ESH	0
	Anormal CRP veya anormal ESH	1
Semptomların Süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

RF: Romatoid faktör; ACPA: Sitrüline peptidlere karşı antikörler; CRP: C- reaktif protein; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı. Skor ≥6 Romatoid artrit sınıflandırılması için anlamlıdır.

2010 yılındaki yukarda yapılan sınıflandırma kriterlerine dikkat edilirse eklem bulgusu olmadan RA tanısı konamayacağı görülmektedir.

Aktivasyon değerlendirmesinde kullanılan parametreler;

- Toplam hassas eklem sayısı
- Toplam şiş eklem sayısı
- VAS (vizüel analog skala) ağrı değerlendirmesi
- VAS global (hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi)
- VAS doktor (doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirmesi)
- HAQ (Health Assesment Questionare) (hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirmesi)
- Akut faz reaktanları (sedimentasyon, CRP)

2.4 Klinik Özellikler

2.4.1 Eklem Bulguları

RA sinovyal (diartrodial) eklemlerin herhangi birini tutabilir. Ellerde kavrama gücünde azalma olur. En sık olarak, hastalık metakarpophalangeal (MKF), proksimal

interfalangeal (PiF) ve metatarsophalangeal (MTF) eklemlerinde başlar; sırasıyla el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzlar tutulur. Daha geç dönemlerde temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemleri tutabilir. Vertebralarda ise sadece servikal kısmı en sık olarak da C1-C2'yi tutar. (9)

2.4.1.1 Eller

Hastalık MKF ve PiF de şişlikle başlar. DiF'ler olaya nadiren katılır. Dokunmakla hassas ve hareket kısıtlılığı mevcuttur. Azalmış kavrama kuvveti erken hastalığın saptanmasında ve ilerleyen dönemde hastalık aktivitesinin takibinde yararlıdır. Akut RA da tüm el şişebilir ve boks eldiveni görünümü ortaya çıkabilir.(25) Ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği ve subluksasyon gibi deformiteler hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Fleksör tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi olur. Hastalık kronik olarak aktif devam ederse tendon rüptürleri görülebilir. (9, 24)



Şekil 3. Ellerde ilerlemiş RA'ya bağlı deformiteler.

2.4.1.2 El Bileği

RA da el bileği tutulumunda ulnar stiloidde belirginleşme, radial deviasyon ve volar subluksasyon olabilir. Sinovyal proliferasyon median sinire bası yaparak karpal tünel (%1-5 hasta da görülür) sendromuna neden olabilir. Etkilenen hastalar, ilk üç parmakta ve dördüncü parmağın radyal tarafın da dizestezi ve kas güçsüzlüğünü geliştirir. Erken evrelerde ekstansiyon kısıtlılığı olur. (24) (9, 25)

2.4.1.3 Dirsekler ve Omuzlar

Dirsekler hem erken hem de geç hastalıkta fleksiyon kontraktürü ile etkilenir. Dirsek sinoviti sonucu ulnar sinir kompresyonu oluşarak 4. ve 5. parmakta dizestezi ve kas güçsüzlüğü oluşabilir. Olekranon bursiti yaygındır. Subkütanöz nodüllerin en sık görüldüğü bölge dirseklerdir.(9, 25)

Omuz hastalığının ileri evresinde etkilenir. Hastalığın 15. yılında %55 hastada radyografik olarak eroziv glenohumeral eklem hastalığı ortaya çıkar. (26) Sıklıkla humerusun süperolateral yüzünde erozyon görülür. Glenohumeral eklemin hastalığı ağrılı kısıtlılığa yol açar ve kapsülit taklit eder. Hasta gece etkilenen omuzunun üzerine yatarsa ağrı hisseder. Rotator kılıf hasarı sıktır. Efüzyon daha nadir görülür. (24) Glenohumeral eklemin tutulumu özellikle gece üzerine yatmakla ağrıyan ve hareket kısıtlılığına neden olan “frozen shoulder” (donmuş omuz)’a neden olur. (25)

2.4.1.4 Ayak ve Ayak Bileği

MTF hemen tüm RA’lılar da tutulur. Radyografik erozyonlar ellerde olduğu kadar ayaklarda da erken başlar. Subluksasyon sıktır. Bu da ülserasyon riskini artırır. (9) Eroziv hasar sonucu ayak başparmaklarında laterale kayma olur. Ayağın inversiyon ve eversiyonunda ağrı olur. Ayak sırtında diffüz şişlik ve eritem görülebilir. Posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu ortaya çıkar, başparmakta parastezi olur. Retrokalkaneal bursit sonucu topuk ağrısı olur. Aşil tendon rüptürü ve kalkaneal stres fraktürü sonucunda da topuk ağrısı görülür. Tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde progresif hasar, ayak bileği, ayak pronasyonu ve transvers ark kaybı ile sonuçlanabilir ve mekanik semptomlara neden olabilir.(24)

2.4.1.5 Diz ve Kalça Eklemi

Sıklıkla patella çevresinde olan sinovyal kalınlaşma rahatlıkla fark edilir. Quadriceps atrofisi sıklıkla izlenir. Uzun süreli diz tutulumlarında varus ya da valgus deformitesi ortaya çıkabilir. Dizin aşırı sinovyal sıvı üretimine bağlı popliteal boşlukta sıvı birikimi baker kistini oluşturur. Baker kist rüptürü tromboflebit ve derin ven trombozu ile karışabilir. (25) RA’nın ileri evrelerinde kalça etkilenebilir. Sıklıkla kasık, uyluk, belin alt kısmında ağrı olarak ortaya çıkar. Bazen de ayakta durunca veya hareket edinde dize kadar yayılan ağrı şeklinde ortaya çıkar. Kalça rotasyonu ile

hareket kısıtlılığı tespit edilir. Torakanterik bursit oluşursa uyluk lateralinde ağrı olur.(24)

2.4.2 Eklem Dışı Bulgular

Eklem dışı bulgular RA'lı hastaların %40'ında mevcuttur. RF ve ACPA (Anti CCP) pozitif olanlarda daha sıktırlar. (27)

2.4.2.1 Cilt Tutulumu

Romatoid nodül, RA'da en sık gözlenen inflamatuvar eklem dışı bulgudur ve hastaların yaklaşık %20-35'inde görülür. Bu nodüller genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde veya mekanik irritasyonun yoğun olduğu bölgelerde (olekranon, proksimal ulna, topuk arkası, oksiput üzeri ve iskiyal çıkıntı üzerinde) ortaya çıksa da tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Hemen daima RF pozitif olan hastalarda gelişir. Histolojik olarak etrafta fibroblastlar ile birlikte merkezi fibrinoid nekroz ile karakterize olup küçük damar vaskülitisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ciddi eklem dışı hastalık açısından prediktiftirler. (28)

Cilt ülserleri nadirdir. Çoğunlukla romatoid nodülün travmatize olması sonucu ortaya çıkarlar. Diğer nedenler de venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve vaskülitir. (28, 29)

Nötrofilik dermatozlar Enfeksiyon kanıtı olmaksızın, histolojik incelemede yoğun epidermal ve/veya dermal inflamatuvar infiltrasyonun gözlendiği, eritematöz-mor görünümlü hassas papül ve plaklardır. (30)

Splinter hemorajiler, periungal infarktlar ve dijital gangren nadiren görülür ve çoğunlukla birlikte bulunan romatoid vaskülitin bulgularıdır. Yine ender olarak pyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu da gözlenebilir. (28)

2.4.2.2 Göz Tutulumu

RA'nın gözdeki en sık bulgusu sekonder sjögren sendromuna bağlı keratokonjontivitis siccadır. Eşlik eden parotis bezi şişliği kserozomi (ağız kuruluğu) da olabilir. Hastaların yaklaşık %10 da görülmektedir. (31) Kornea da ciddi inflamasyona bağlı periferik ülseratif keratit görülebilir. Episklerit, hastaların %1'den

azında görülür ve genel olarak kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Sklerit ise daha ciddi bir durumdur. RA'daki insidansı %1-5 arasında bildirilmiştir ancak daha önemlisi sklerit tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde RA vardır. (28) Sklerit gözün perforasyonuna kadar ilerleyebilir bu duruma skleromalazi perforans denir. Nadiren süperior oblik kasların tutulumu çift görmeye neden olabilir. (Brown sendromu) (9)

2.4.2.3 Kalp Tutulumu

Perikard, RA'da en sık tutulan kardiyak yapıdır ve perikardit prevalansı %30 ile %50 arasında değişmektedir. Perikardiyal sıvı, plevral sıvı gibi eksüdatif özellikte, protein düzeyi yüksek, kompleman düzeyi ve glukoz düşüktür, RF pozitif saptanır. (28) Bunun yanında çok azı semptomatiktir ve özellikle semptomatik tutulum nodüler ve erozif hastalığı olan erkeklerde daha sık görülür. Tespitinde ekokardiografi altın standarttır. Nadir olmasına karşın saptandığında kötü prognoz ile ilişkilidir. Uzun süren perikardiyal hastalık fibrinöz perikardite neden olabilir, hastalar kliniğe konstriktif perikardit ile başvurabilir. (9, 32)

Kalp kapağı tutulumu RA hastalarının %39'unda bildirilmiştir. Genellikle tek kapak tutulur, kapakçık, anulus veya subvalvüler aparatta nodülle ve fibrozisle karakterizedir. En sık tutulum aort ve mitral kapaktadır. %10 civarında semptomatiktir. (28)

Kardiyomyopati fokal, diffüz, nekrotizan veya granülomatöz miyokardite bağlı olabileceği gibi steroid gibi kullanılan ilaçlara ikincil olarak da gelişebilir. RA'da görülen restriktif kardiyomyopatinin esas nedeni amiloidozdur ve sublinik olarak hastaların yaklaşık 1/3'ünde olduğu gösterilmiştir. Ekokardiografide görülen ve granüler sparkling adı verilen paternin görülmesi oldukça anlamlıdır. (33)

Perikard, miyokard ve valvüler yapılarda romatoid nodüller gelişebilir. Nodüllerin varlığına bağlı semptomlar nadirdir, ancak iletim sisteminde yer alan bir lezyondan kaynaklanan kalp bloğu nedeniyle senkop veya ölüm meydana gelebilir. (29)

Kardiyak aritmiler (her türlü iletim problemi görülebilir) RA'da mortalitenin en önemli nedenidir ve genellikle miyokard iskemisi, miyokardit, pulmoner hipertansiyon, kronik vaskülit ve romatoid nodül ile amiloidoza bağlı gelişebilen iletim sistemi bozukluklarına bağlıdır. (28)

RA hastaları, miyokard enfaktüsü ve sessiz iskemi açısından yüksek risk altındadırlar ve bu durum hastalık süresi ile ilişkilidir. Kronik inflamasyon, oksidatif stres, gelişen deformasyonlara bağlı sedanter yaşam anlamlı risk faktörleri olabilir. (9, 28)

2.4.2.4 Nörolojik Tutulum

RA hastalarında %65-85 arasında nöropati bildirilmiştir. Klinik bulgulara neden nöropati ise %20 civarındadır. Periferik nörolojik tutulum genel olarak tuzak nöropatisi, mononöritis mülipleks, distal duysal nöropati ve sensorimotor nöropati olarak sınıflandırılabilir. (28, 34)

Atlantoaksiyal subluksasyon (AAS) veya subaksiyal subluksasyona bağlı MSS tutulumu, RA hastalarındaki en sık MSS tutulum şeklidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda AAS hastaların %45'inde saptanmıştır. (35) Hem AAS, hem de subaksiyal subluksasyonda klinik olarak radiküler ağrı, boyun ağrısı, ve myelopati bulguları gözlenir. Bunlar dışında RA hastalarında çok nadiren vaskülit (orta çaplı arteri tutan, patolojik olarak PAN'a benzeyen) aseptik menenjit, ve romatoid nodüllere (sıklıkla serebral leptomeningler ve koroid pleksus da) bağlı olarak da çeşitli nörolojik bulgular gözlenebilir. (28) Baş ağrısı ve mental durum değişikliği en sık görülen semptomlardır. BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi yüksek protein, pleositoz ve düşük glukoz içerir. Koroner arter hastalığına benzer şekilde RA da artmış inme riski mevcuttur. (36)

2.4.2.5 Vasküler Tutulum

Başta romatoid nodül oluşumu olmak üzere RA'nın eklem dışı bulgularının çoğu vaskülitte bağlı olarak gelişmektedir. Sinovyal zar inflamasyonu histolojik olarak postkapiller venüllerin mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Romatoid vaskülit tipik olarak uzun süreli, eklem hasarı gelişmiş olan RA hastalarında görülür. Orta ve küçük çaplı damarları tutar. Hemen tamamında romatoid nodül mevcuttur ve

neredeyse daima RF pozitifliği ile birlikte. Vaskülit genelde eklem hasarı yerleştikten, eklemle ilgili hastalık aktivitesi azaldıktan sonra çıkar. Halsizlik, kilo kaybı, miyalji ve daha az sıklıkla ateş gibi yapısal semptomlar bulunur. Romatoid vaskülitin en sık görülen şekli cilt tutulumudur ve hastaların %90'ında görülür. Peteşi, purpura, papüler lezyonlar saptanır. Bunun yanında periferik sinir, göz ve kalpte tutulabilir. Ciltten sonraki en yaygın tutulum periferik sinir tutulumudur. (28, 37, 38) Tırnak yatağı veya parmak pulpalarında küçük infarktlar görülebilir. Şiddetli vakalarda ülserasyon, nekroz ve gangren ortaya çıkabilir. Vaskülitte bağlı iç organ tutulumu, klinik ve histopatolojik olarak tamamen poliarteritis nodozaya benzer. Ancak anjiyografide görülen mikroanevrizmalar romatoid vaskülitte beklenmez. (28) RF negatif olanlarda vaskülit nadirdir. Tanı genelde biyopsi ile konulur. (38)

2.4.2.6 Hematolojik Tutulum

Anemi en sık görülen hematolojik bulgudur ve hastaların %30 ila 70'inde gözlenir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi (normokrom, normositer anemi ve genelde sedimentasyon yüksekliği, hastalık aktivitesi ile korole) en sık iki nedendir. Hepsidin artması, anemiye cevap olarak eritropoezin artırılmaması, eritropoetin üretiminde ve cevabında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısıtlanması altta yatan nedenlerdir. Daha az sıklıkla vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi de bildirilmiştir. (28, 29, 39) TNF alfa RA da anemi gelişmesinde önemli gibi görünmektedir. İnfliksimab kullanımı doza ile ilişkili hemoglobin düzeyinde artış sağlamıştır. (40) Nadiren de hemolitik anemi, saf kırmızı küre aplazisine bağlı anemi bildirilmiştir.

Lökopeni RA da sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkar. RA, lökopeni, splenomegali birlikteliğine ise felty sendromu adı verilir. RF seviyesi yüksek olan uzun süreli RA'lılarda (%1 den azında) saptanır. Vaskülit, ülser, nöropati, pulmoner fibroz, Sjögren sendromu, hepatomegali ve alt ekstremitte hiperpigmentasyonu eşlik edebilir. (28, 41) Büyük granüler lenfosit sendromu periferik mononükleer hücrelerin (büyük granüler lenfositler, genelde T hücreleri) görülmesi ile karakterize olan ve çeşitli hematolojik/immünolojik (kronik nötropeni, saf kırmızı küre aplazisi, immün trombositopeni, vb) anormalliklerle birlikte olan özel bir sendromdur. (28) Bu

sendromda hastaların %85'inde nötropeni vardır. TNF alfa inhibitörü (%16-19), metotreksat, azatiyopürin, siklofosfamid kullanımı nötropeniye neden olabilir.(42) Hastalığın alevlenme dönemlerinde ve enfeksiyonun eşlik etmesi durumunda lökositöz görülebilir.(28) Eozinofili nadiren görülebilir genellikle vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve cilt altı nodüllerle ilişkilidir. (43) Trombositoz siktir ve genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Aşırı yüksekliği genellikle hastalığın vaskülit, akciğer fibrozisi gibi eklem dışı bulguları ile ilişkilidir. Trombositopeni daha nadirdir. (28)

2.4.2.7 Böbrek Tutulumu

RA'ya özgü bilinen böbrek tutulumu yoktur. RA da ölümlerin %20'si renal hasara bağlıdır. Bunların da ortalama yarısında amiloidoz, kalanlarda da kronik glomerulonefrit (GN), romatoid vaskülit ve renal enfeksiyonlar sorumludur.(44) RA'da en sık görülen durumlar membranöz nefropati, amiloidoz, fokal mesengial proliferatif GN, romatoid vaskülit ve analjezik nefropatisidir. (45) Kronik böbrek yetersizliği (KBY) sıklığı değişik serilerde %5-50 arasındadır. (46)

Renal biyopside glomerulonefrit (en sık membranöz, membranoproliferatif [IgA ve IgA dışı]) %60-65, amiloidoz (serum amiloidoz A artışı nedeniyle) %20-30 civarında saptanmıştır. Kronik aktif artrit olan bir hastada amiloidoz gelişme riski membranöz nefropati gelişme riskinden daha fazladır. Proteinüri, kesin bir hastalık döneminden sonra gelişmişse, sıklıkla ilaca bağlı membranöz nefropati düşünülmelidir. (44) Amiloidoz genellikle subkliniklidir.

DMARD, özellikle Altın bileşikler, Penisillamin ve bucillamine membranöz nefropatiye yol açmaktadır. Metotreksat, yüksek dozda kullanıldığında tubulusta kristalize olarak hasara yol açar. Sülfosalazin nadiren hematüri ve proteinüri gibi bulgulara, interstisyel nefrite neden olabilir. (44, 47) Siklosporin akut doz bağımlı olarak glomerüler afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon yapar, intraglomerüler iskemiyeye ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. TNF α inhibitörleri proliferatif lupus glomerulonefriti, pauci-immun nekrotizan ve kresentik

glomerülonefrit (pANCA pozitif veya negatif) ve renal vaskülitli membranöz glomerülonefrit yapabilir. (48)

Kan kreatinin, kreatinin klerensi, TİT ve böbrek biyopsisi RA'da böbrek tutulumu hakkında bilgi verir. Proteinüri en sık görülen bulgudur. Albuminüri hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. Bu nedenle hastalık aktivitesi takibinde mikroalbuminüri bakılması önerilir.(49)

2.4.2.8 *Kas-İskelet Tutulumu*

Eklem inflamasyonuna ve hareketle artan ağrı nedeniyle immobilizasyona ikincil kas güçsüzlüğü oluşabilir. Antimalaryal ve steroidlere ikincil kas güçsüzlüğü de unutulmamalıdır. (28)

Yaygın ya da periartiküler osteoporoz görülebilir. Generalize osteoporozun nedenleri arasında immobilizasyon, inflamatuvar süreç ve özellikle kortikosteroid yan etkisi sayılabilir. Lomber vertebra veya kalçada osteoporoz görülme sıklığının %22 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. (28, 50)

2.4.2.9 *Gastrointestinal Tutulum*

Genelde kullanılan NSAİİ ve steroid gibi ilaçlara bağlıdır. Romatoid vaskülitin mezenterik tutulumuna bağlı enfarkt, hemoraji veya perforasyon oldukça nadirdir.

2.5 **Romatoid Artrit Akciğer Tutulumu**

Romatoid artrit seyrinde %10-50 arasında solunum sistemi problemleri görülmektedir. Solunum sisteminde görülebilecek patolojiler: İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), organize pnömoni (OP), plevral efüzyon, hava yolu hastalıkları, enfeksiyonlar, romatoid nodüller, Caplan sendromu, vaskülitler, RA tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisitesidir. (51) RA da AC'in tüm komponentleri tutulabilir. (52)

2.5.1 **İnterstisiyel Akciğer Hastalığı**

ABD'de yapılan popülasyona dayalı araştırmalar, klinik olarak anlamlı RA ile ilişkili İAH'ın kümülatif insidansının 10 yılda %5, 15 yılda% 6,3 ve 30 yıllık takip süresinde %6,8 olduğunu göstermektedir. Yine ABD de RA tanılı ölenlerin retrospektif

analizinde kadınların %6,8'inde erkelerin %9,8'inde İAH saptanmıştır. (53) ABD de Raimundo ve ark. Yaptığı başka bir çalışmada ise 2003-2014 arası kayıtlar incelenmiş olup RA-İAH'ın prevalansı 100.000'de 3.2 ila 6.0 vaka ve insidansı 100.000'de 2.7 ila 3.8 arasında saptanmış. Median sağ kalım süresi ise 7,8 yıl olarak bulunmuş. (54) Çoğu İAH hastası asemptomatiktir. Subklinik İAH prevalansı farklı çalışmalarda % 19-% 57 arasında bulunmuştur. (55) Klinik olarak anlamlı RA-İAH, RA hastalarının yaklaşık yüzde 10'unda görülür. (56) Radyografik bulguların vakaların ~%50'sinde progresif olduğu bildirilmiştir ve artan solunum semptomları ve bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. Fakat halen progresyonu öngördüren faktörler yetersizdir. (57)

RA'lı hastalarda İAH gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri:

- ✓ İleri yaş
- ✓ Erkek cinsiyet
- ✓ Sigara içme
- ✓ RF ve anti CCP seropozitifliği
- ✓ RA'nın aktif olması

HLA – B54, HLA – DQ1B * 0601, HLA-B40 ve a-1 proteaz inhibitörünü kodlayan bölge, RA hastalarında artmış İAH riski ile ilişkilidir. Paylaşılan epitop içeren aminoasit sekansları da sitrüllinmeyi artırarak İAH patogenezinde yer alırlar. (58)

İAH gelişiminde 2 hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez sitrüllinlenme sinoviyal dokuda başlayıp oluşan antikorların çapraz reaksiyon yolu ile akciğeri de tutmasıdır. Bu hipotezin olası olması, RA ile ilişkili İAH hastalarının çoğunun akciğer tutulumu öncesinde eklem hastalığı geliştirdiği gözleminden kaynaklanmaktadır. Bu durumda akciğerdeki histoloji UIP dışı bir hastalık paterni sergileyecektir. İkinci hipotez immüntoleransın ilk olarak akciğerde bozulması ve sitrüllinlenmiş proteinlere karşı oluşan antikor cevabının eklemleri etkilemesidir. Sigara RA ilişkili İAH gelişmesinde major bir rol oynar. Sigara içimine bağlı direk akciğer hasarı, oksidatif stresin oluşması, sitrüllinlenmenin artması fibrozis ile ilişkili sitokinlerin (IL-4, IL-13 ve TGF- β) artmasına

katkı sağlar. (55) Bir çalışmada özellikle 25 paket yılın üzerinde sigara içiminin İAH gelişme riskini 3,76 kat artırdığı gösterilmiştir. (59)

2.5.1.1 Klinik

RA ile ilişkili İAH, önemli radyografik anormalliklere rağmen, asemptomatik kalabilir. Başlangıç semptomu genellikle efor dispnesi ve kuru nitelikli öksürük şeklindedir. Göğüs ağrısı ve ateş daha nadirdir. 50-60 yaş civarı başlar. Erkekler kadınlardan 2-3 kat daha fazla etkilenir. 5 yıl ve daha uzun süre hastalık hikayesi veren, seropozitif, eroziv eklem hastalığı olanlarda daha sıktır. Hastalığın erken dönemlerinde solunum sistemi muayenesi normal olabilir. Hastalık ilerledikçe muayene bulguları takipne, her iki akciğer alt zonlarda olan raller (>%75), çomak parmak, pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliği bulgularına kadar değişkenlik gösterir (51, 60) RA ciddiyeti ile akciğer tutulumun ciddiyeti korole değildir.(55)

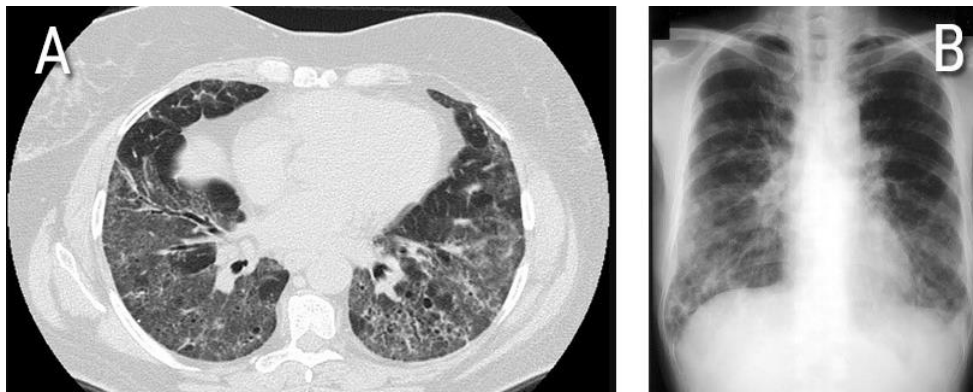
2.5.1.2 Fenotipler

Usual İnterstisiyel Pnömoni(UİP): RA ile ilişkili diğer İAH tiplerine göre daha ileri yaşta, erkeklerde, sigara içenlerde görülmektedir. RA-İAH daki bu paterne sahip kişilerde daha fazla solunumsal sıkıntılar ve hastaneye yatış mevcuttur. İdiopatik Pulmoner Fibrozisdeki UİP paterni gibi burada da akut alevlenmeler olabilir. Akut alevlenmeler artmış mortalite ile ilişkilidir. Tanıda BT'nin pozitif prediktif değeri %70-100'dür. UİP görüntülemeye genellikle bir akciğer de hacim kaybı, periferik septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği şeklinde görülür. Kesitsel görüntülemeye yamasal tutulum görülebilir. Bal peteği görünümü akciğerin %8'inden fazlasını içeriyorsa UİP için çok tipiktir. Patolojik görünüm ise normal akciğer alanlarının arasında yamalı fibrozis (subplevral/paraseptal) alanları, fibroblastik fokus varlığı, bal peteği görünümü ve inflamasyon alanlarıdır. (51, 55, 61) Şekil 4 de UİP toraks BT de akciğer grafi görüntüsü verilmiştir.



Şekil 4. UIP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.

Non Spesifik İnterstisiyel Pnömoni: NSİP, RA-İAH hastalarının yaklaşık üçte birinde görülür. Genellikle daha uzun süren artiküler bulgular, daha düşük hastalık ilerlemesi riski, tedaviye daha iyi yanıt ve UIP ile karşılaştırıldığında daha iyi genel sonuçlar ile ilişkilidir. En sık semptomu dispne ve öksürüktür. Bazen, başlangıçta idiyopatik NSİP tanısı alan hastalar zamanla RA geliştirebilir. NSİP, hafif orta dereceli bir interstisiyel inflamasyon ve hafif ya da yoğun fibrozisin eşlik ettiği kronik bir interstisiyel pnömonidir. Diğer tiplere klasifiye edilemediğinden non spesifik denmiştir. Dağınık buzlu cam opasiteleri (genelde bilateral simetrik, %86) de en yaygın görünümüdür. Subplevral alan NSİP da genelde korunur. Retiküler opasiteler, bronkovasküler duvar kalınlaşması, fibrotik tipte traksiyon bronşiektazileri diğer görüntüleme bulgularıdır. (55, 62, 63) İki tipe ayrılır: Fibrotik tip, hücresel tip. Fibrotik tip daha yaygın görülür. Hücresel tip (tip 2 pnömosit hiperplazisi) ise daha iyi prognozudur. Görüntülemelerde %30 oranında UIP ile karışabilir. Şekil.5’de NSİP toraks BT de akciğer grafi görüntüsü verilmiştir.



Şekil 5. NSİP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.

Havayolu Hastalığı (Airway Disease): Bronşektazi tekrarlayan öksürük, balgam üretimi ve solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize kıkırdak içeren hava yollarının kalıcı geri dönüşümsüz dilatasyonunu ifade eder. (52) Silindirik tip bronşektazinin olduğu paterndir. Fibrozis nedeni ile oluşan traksiyon bronşektazisinden farklı bir bulgudur. (64) BT'de, bronşektazi ve bronşiolektazi görülür. Yüksek çözünürlüklü BT'de (YÇBT) "tomurcuklanmış ağaç" görünümü küçük hava yollarının hastalığını yansıtabilir. (65, 66) Bronşektazi RA hastalarının geç bir komplikasyonu olup hastaların 3 de 1'inde bulunmaktadır. Son HRCT çalışmaları, RA'nın ilk tanısında veya prelinik RA'da bronşektaziye benzeyen sublinik hava yolu hastalıklarının prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. ILD'ye benzer şekilde, yüksek hastalık aktivitesi ve otoantikör pozitifliği RA bronşektazi ile ilişkili bulunmuştur. RA-AD(bronşektazi)'li hastaların mortalite oranları genel popülasyonun 7.3 katı, sadece RA'li hastaların 5 katı ve sadece bronşektazili hastalarının 2.4 katı olduğu gösterilmiştir. (52) RA ve bronşektazinin bir arada bulunma mekanizması belirsizdir. Bir hipoteze göre, bronşektazinin'nin bir sonucu olarak kronik bakteriyel enfeksiyon genetik yatkınlığı bulunan bireylerde immün toleransın bozulmasına ve RA gelişimini sağlayan uzun süreli bir antijenik stimülasyona neden olmaktadır. (67) RA bronşektazili hastalar yüksek oranda (%25) hayatları boyunca hiç sigara içmemiş hastalardan oluşur. (52) Ayrıca AD başlığı altında nadir olarak görülen obliteratif bronşiolit ve foliküler bronşiolit de bulunur.

Organize Pnömoni: Eski adı ile bronşiolitis obliterans ya da bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak adlandırılan distal bronşiol, respiratuar bronşiol, olveolar kanal ve alveol duvarının tutulduğu diffüz interstisiyel bir akciğer hastalığıdır. Birincil hasar alveol duvarındadır. 3 de 1 sekonder (bağ doku hastalıkları, maligniteler, ilaçlar vs... sonucu) 3 de 2'si ise kriptojenik (sebebi bilinmiyor) olarak görülür. Patolojisi gevşek kollojen içinde fibroblast ve miyofibroblastlardan oluşan granülasyon dokusudur. İntralüminal granülasyon dokusu, bir alveolden komşu alveole, Kohn gözeneklerinden uzanır ve karakteristik "kelebek" patternini oluşturur. Patogenezi henüz bilinmemektedir. Alveol epitel hasarı sonrası olduğu düşünülmektedir. İlk hasarı plazma proteinlerinin sızması, fibroblastların gelmesi ve

alveoler lümeninde fibrin oluşumu takip eder. Hastalık 5.-6. dekatta kadın ve erkeklerde eşit oranda ortaya çıkar. BT de yamalı hava hapsi alanları, buzlu cam opasiteleri, küçük nodüler opasiteler ve genişlemiş bronş duvarı kalınlaşmasını içerir. Plevral efüzyon beklenmez. Solunum fonksiyon testinde en sık görülen patern hafif orta dereceli restriksiyondur. (68)

Lenfositik İnterstisiyel Pnömoni: İnterstisyum ve alveolar alana lenfositler (genelde matur B ve T hücreleri), plazma hücreleri ve diğer lenforetiküler elemanların toplandığı nadir görülen bir İAH tipidir. 1966 da lenfoproliferatif bir hastalığın akciğer tutulumu olarak tanımlanmıştır. Romatolojik hastalıklardan sjögren, SLE ve RA ile ilişkilidir. (69) Öksürük ,dispne, kilo kaybı, ateş, plöretik göğüs ağrısı azalan sıra ile başlıca semptomlarıdır. Buzlu cam dansitesi, sentrilobüler nodüller, interstisiyel kalınlaşma BT de başlıca görüntüleme bulgularıdır. (70)

Desquamatif İnterstisiyel Pnömoni: Genelde sigara içen hastalarda görülen, RA da sigara içmeyenlerde nadir de olsa saptanan bir İAH paternidir. Alveolar septalar küboidal pnömositler ile kaplanır. BT de buzlu cam opasitesi, bronşial duvar kalınlaşması ve sentrilobüler amfizem görülebilir. (61)

2.5.1.3 Tanı

Yüksek çözünürlüklü BT tanının temelini oluşturur. RA'lı hastalarda genelde akciğer grafisi normaldir. (51) Gabbay E. ve ark. yaptığı bir çalışmada semptomu olmayan hastaların %6'sında akciğer grafisi ile %33'ünde BT ile İAH gösterilmiştir. İAH bulguları erkeklerde, yüksek RF titresli olanlarda ve ciddi eklem deformitesi olmuş hastalarda daha yaygındır. (71) Solunum fonksiyon testinde restriksiyon, akciğer volümlerinde azalma, DLCO da azalma olur. (51) BAL herhangi bir solunum semptomu olmayan RA'ya bağlı İAH'da sıklıkla anormal bulgular içerir. Ancak bunlar nonspesifiktir. Klinik bulgusu olan RA'ya bağlı İAH'da, BAL'da toplam hücre, nötrofil, ve nadiren eozinofil sayısı artmış olabilir. (72) YÇBT akciğer biyopsisine olan ihtiyacı oldukça düşürmüştür. Özellikle YÇBT bulguları atipik olan durumlarda nadiren akciğer biyopsisi yapılır. Akciğer biyopsisi sonucu görülme sıklığı sırasıyla, UIP, NSIP, OP, miks morfoloji, LIP, DIP ve Diffüz akciğer hasarı (DAH) histolojik bulguları görülür. (51) Tip

2 pnömositlerde ve alveolar makrofajlarda bulunan KL-6 glukoproteini intersitisyel pnömonilerde serum konsantrasyonu artmaktadır. Bir çalışmada serum KL-6 yüksekliği İAH belirlemede %61 duyarlı, %99 özgül bulunmuştur. (73)

2.5.1.4 Tedavi

Tedavi randomize kontrollü çalışmalar olmadığından empriktir. (55) İlk basamak kortikosteroidlerdir. Akciğer parankiminde olan inflamasyon ve fibrotik süreç üzerine etkilidir. Oral prednizolon sabah tek doz şeklinde ideal kiloya göre 0,5-1 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Tedaviye cevap genelde ilk 3 ayda belli olur. Sonrasında prednizolon dozu yavaş bir şekilde kademeli olarak 10 mg/gün olacak şekilde düşürülür. Hastalık aktivitesi monitörize edilerek tedavi süresine karar verilir. (51) Steroide ek kullanılabilecek ilaçlar siklofosamid (100-120 mg/gün oral), azatiyopürin [3 mg/kg (max 200 mg/gün)], hidroksiklorokin, d-penisillamin ve siklosporindir. Tedaviye yanıt alınamazsa pulse steroid de verilebilir. (74) Rituximab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH da için başarılı bulunmuştur. (75)

2.5.2 Plevral Efüzyon

Uzun süreli RA, erkek, romatoid nodülü bulunan hastalarda daha sıktır. Otopsi çalışmalarında plevral hastalık RA'da %73 hastada, plevral efüzyon ise %21 hastada saptanmış, ancak bunun sadece %5'inde plevral efüzyon radyolojik olarak saptanabilmıştır. Göğüs ağrısı ve ateş en sık septomdur. Belirgin efüzyonu olanlarda nefes darlığı da olabilir. Plevral frotman ve/veya solunum seslerinin azalması muayene bulgularıdır. Plevral efüzyon eksüda niteliğindedir. Örnekleme de glukoz, LDH, pH önemlidir. (51) Genelde Plevral sıvı glukoz değeri serum glukozunun yarısının altında, pH <7,30 ve plevral LDH düzeyi yüksektir. (76)

2.5.3 Romatoid Nodül

RA'ya özgü akciğer tutulumudur. Genellikle subplevral yerleşim gösterirler. Prognoz genelde iyidir ve kendiliğinden gerileyebilirler. Nadiren komplikasyon olarak pnömotoraks, piyopnömotoraks, plevral efüzyon, ampiyem, hemoptizi ve enfeksiyonlara neden olabilirler. (51)

2.5.4 İlaçlara Bağlı Akciğer Toksisitesi

NSAİD'ların, metotreksat, leflunomid, altın, penisillamin ve biyolojik ajanların bulunduğu RA tedavisinde kullanılan birçok ilacın akciğer toksisitesine neden olduğu bilinmektedir. Metotreksata bağlı akciğer tutulumu (%3-18) 20 mg/haftalık dozun altındaki dozlarda bile görülebilir. Akut interstisyel pnömoni en sık görülen nonenfeksiyöz pulmoner toksisitedir. Leflunomide bağlı İAH ve akciğerde yeni nodül oluşumu gibi toksisiteler bildirilmiştir. (51, 77)

2.6 Romatoid Artrit Tedavisi

RA hastalığının erken dönemlerinde en hızlı hasar kapasitesine sahiptir. Bu yüzden deformiteleri önlemek amaçlı erken tedaviye başlamak önemlidir. O'dell ve ark. yaptığı çalışma sonucu kombine tedavilerin kullanımı RA tedavisinde dönüm noktası olmuştur. (78) Tedaviye başlamadan önce hastalık süresi saptanarak erken RA (ilk 6 ay), orta derecede erken RA (6-24 ay) veya uzun dönem hastalık (>24 ay) olarak kategorize edilmelidir. İkincil olarak hastalık şiddeti saptanmalıdır. Başlangıç tedavisine veya almakta olduğu doğru tedavi rejimine >6 ay cevap vermeyenler devamlı aktif (persistan) hasta kabul edilmelidirler.(79)

2.6.1 Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Metotreksat: RA tedavisinde kontraendikasyon yoksa ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır. Metotreksat, DNA sentezini, onarımını ve hücresel replikasyonu inhibe eden bir folat antimetabolittir. Dihidrofolat redüktaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Hücre içinde poliglutamat formuna dönerek aktif olur. Oral, subkütan ya da i.v. kullanılabilir. Aç ya da tok alınabilir. 15 mg/hafta dozundan başlanıp 25 mg/haftaya kadar çıkılabilir. %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. (80, 81) Hücre içi adenosin miktarını artırır. Adenosin aracılığı ile anti inflamatuvar etki gösterir. RA daki rolü net olmamakla beraber diğer etki mekanizmaları: metilasyon inhibisyonu, aktive T hücre apoptozisi, adezyon moleküllerinin inhibisyonu, IL1 β , IL 6, IL 10 üretiminin azalmasıdır. (81). Yan etkileri: mide bulantısı, dispepsi, stomatit, hepatotoksisite, maküler punktat kutanöz

erüpsiyon, baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik veya konsantrasyon bozukluğu, alopesi, ateş, myelosüpresyon.

Sülfasalazin: Sülfasalazin (SSZ), bir azo bağı ile sülfapiridine bağlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) 'den oluşan ön ilaçtır. %30 oranında absorbe edilir. İlk hafta günde 500 mg olarak başlanır. Daha sonra hatalık 500 mg artırılarak 2 gr/gün maksimum doza ulaşılır. RA tedavisinde aktif olan kısım sülfapiridin kısmıdır.(82) Etki mekanizması net olmamakla beraber antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkisi bulunmaktadır. Başlıca etki mekanizmaları nükleer faktör-kappa B'nin (NFkB) inhibisyonu, makrofajların apoptozisi yoluyla tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa ekspresyonunu inhibisyonu, IL-8 ve monosit kemotaksis protein 1 (MCP-1) inhibisyonu, B hücre fonksiyonu inhibisyonu, adenozinin miktarının artışı. İdiosinkratik yan etkiler; stevens Johnson sendromu, hepatit, pnömonit, agranülozit, aplastik anemi, hemolitik anemi. Doz bağımlı yan etkiler; anoreksi, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, lökopeni, hemolitik anemi, makrositoz ve nadiren megaloblastik anemi. (83)

Hidroksikolarakin: Günlük 400 mg tek seferde ya da iki doza bölünmüş şekilde kullanılabilir. Emilimi %70 civarındadır. Lizomlar üzerindeki toll like reseptör (TLR-9)'u, B hücre kositümülasyonunu, intraselüler TLR-3 ve TLR 7'yi inhibe eder; lizozom gibi asidik bölgelere girip zayıf baz özellikleri ile pH artışı, proinflamatuvar sitokin salgısının azalması, lizozomal membran stabilizasyonu, prostaglandin inhibisyonu, metalloprotenaz salgı azalması, UV ışınlarının absorpsiyonunun azalmasını sağlar. Aynı zamanda kan kolesterolünü düşürür ve kanama zamanında değişiklik olmadan platelet agregasyonunu azaltarak hafif antikoagülan etki gösterir. Yan etkiler: Bulantı, kusma, ishal, kaşıntılı makülopapüler cilt lezyonları, hiperpigmentasyon, nöropati, miyopati, kardiyomyopati, aritmi, yüksek dozlarda korneal depozitler, retinal melanin pigmentlerine bağlanarak retinopati. (84)

Leflunomid: Dihidrooratat dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. Pirimidin sentezini inhibe eder. 10-20 mg/gün kullanılır. Başlıca etkileri; lökosit adezyon inhibisyonu, dendritik hücre fonksiyonunu azaltarak antijen sunumunu azalması,

sinoviyuma lenfosit ve tip 1 sinoviosit infiltrasyonunun azalması, nükleer faktör-kappa B (NFkB) yolağı inhibisyonu, Janus kinaz 1 (JAK1) ve JAK 3 inhibisyonu, mitojenle aktive olan protein kinaz 2 (MAP3K2) inhibisyonu, IL-2, IL-4, IL-10, IL-11 inhibisyonu, TGF- β salınımının artmasıdır. Yan etkiler: bulantı, ishal, KCFT bozukluğu, hipertansiyon, akciğer toksisitesi, periferik nöropati, alopesi, lökopeni. (85)

Kortikosteroidler: Hücre içi reseptörleri ile etkileşime girerek; Prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, makrofaj fagositozunun azaltılması, interlökin IL-1 sekresyonunun azaltılması, dolaşımdaki monosit sayısında azalma, kollajenaz ve lizozomal enzimlerin salınımının engellenmesini gerçekleştirir. Posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel etkileri de bulunmaktadır. Hem radyolojik progresyonu hem de semptomları iyileştirir. DMARD grubunda değildir. Etkileri çabuk başlar. DMARD başlanan hastalarda köprü tedavisi amaçlı başlanır. En kısa zamanda en düşük doza inilir ve kesilir. Kronik kullanımdaki major yan etkiler: kilo alımı, cushingoid görünüm, cilt incilmesi, göz içi basınç artışı, katarakt, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, gastrointestinal ülser, kanama, osteoporoz, miyopati, emosyonel değişiklikler, psikoz, hiperglisemi, hipotalamo-hipofizer aks düpresyonu, lökositoz, lenfopenidir. (9, 86)

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar: COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltarak anti inflamatuvar etki gösteren ilaçlardır. İhtiyaç halinde mümkün olan en kısa süre kullanılmalıdır. GİS kanama, renal hasar, artmış kardiyovasküler hastalık riski major yan etkileridir. (9)

2.6.2 Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (bDMARD)

Anti TNF α İlaçlar

İnfliksimab: Murin değişken bölgesi ile insan sabit bölgesine sahip, direk TNF spesifik bir kimerik monoklonal antikor olan infliksimab rutin klinik kullanıma giren ilk anti-TNF ajandır. INF'ın RA tedavisinde onaylanmış dozu 0, 2 ve 6. haftayı takiben her 8 haftada uygulanan 3 mg/kg'dır ve diğer anti-TNF ajanlardan intravenöz infuzyon şeklinde uygulanması ile ayrılmaktadır. (87)

Etanercept: İki TNFRII molekülü (p75) hücre dışı bölgesi ve immunglobulin Fc parçası füzyon proteininden oluşan insan immünglobulindir.(IgG1) haftada 2 defa 25 mg veya bir defa 50 mg dozunda subkutan uygulanabilir. (87, 88)

Adalimumab: Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve tamamen insan kökenli bir TNF spesifik monoklonal antikordur. İki haftada bir 40 mg subkutan yolla uygulanmaktadır. (87)

Golimumab: Tamamen insan kökenli bir TNF spesifik IgG1 monoklonal antikordur. Golimumab RA'li hastalarda 50 mg aylık subkutan yolla kullanılmaktadır. (87)

Sertolizumab: Rekombinan insan immunglobulini Fab parçası ile PEG bileşiminden oluşan sertolizumab bakteride (*Echerichia coli*) üretilen tek anti-TNF ajandır. 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulamadır. (87)

Ritüksimab: CD20 antijenini hedefleyen monoklonal bir antikordur. (IgG1) 1000 mg 2 hafta ara ile başlanıp 6 ayda bir tekrarlanabilir. İnfüzyon öncesi 10 mg klorfeniramin, 1000 mg asetaminofen ve 100 mg metilprednizolan önerilir. 50-100 mg/sa olarak başlanıp 30 dk de 50-100 mg/sa artırılarak 400 mg/sa maksimum doza çıkılır. (89)

Tosilizumab: Humanize IL-6 reseptör (membran ve çözünür formun ikisini de inhibe eder) inhibitörüdür. Ayda bir i.v. uygulanır. Akut faz cevabını baskıladığından takibinde akut faz reaktanları (sedimentasyon, CRP) kullanılamaz. (90)

Tofasitinib: JAK1 ve JAK 3'ü inhibe eder. Günde iki sefer 5 ya da 10 mg oral kullanılır. (91)

Abetacept: IgG'nin Fc parçasına CTLA-4 eklenmesi oluşan insan IgG1 antikordur. İ.v. formu aylık, subkutan formu aylık uygulanır. (92)

3 HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2010 yılından itibaren başvuran ve Romatoid Artrit İnterstisiyel Akciğer Hastalığı tutulumu tanısı alan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

3.1.1 Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. RA İAH tanısı alan/alınmış olan
2. Yaş > 18 olması
3. 2010 ve sonrası en az bir kez Toraks BT'si çekilen ve BT'de İAH ile uyumlu bulgular şeklinde raporu bulunan

3.1.2 Araştırmadan dışlanma kriterleri

- 1- RA tanısı olmayan İAH
- 2- RA dışı başka bağ dokusu hastalıklarına bağlı akciğer tutulumunun olması
- 3- Mesleki akciğer hastalığı ya da plevral hastalık olması
- 4- Çalışma anında aktif akciğer enfeksiyonu geçiriyor olması
- 5- Herhangi bir malignite nedeniyle toraksa radyoterapi uygulanmış olması

Tek merkezli, kesitsel, retrospektif, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, tanımlayıcı çalışma olup 01.01.2010 ile 30.09.2018 arası toraks BT'si olan RA İAH hastaları ile çalışma gerçekleştirildi. Hasta listesi ICD 10 tanı kriterlerine göre M05, M06 ve J99 tanı koduna göre HÜTF bilgi işlem merkezi tarafından taranarak BT çekilen ve çekilmeyen hasta grubu olarak listelendi. BT'si olan hasta grubu RA tanı doğruluğu ve BT de İAH ile uyumlu bulgunun olup olmaması açısından dosya ve nükleus kayıtları üzerinden araştırıldı. RA'sı doğrulanan ve BT de İAH ile uyumlu görünüm izlenen hastaların BT'leri 3 farklı radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Radyolojik

değerlendirme iki farklı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. (YB,GD) Radyolojik tanıda şüphede kalındığında toraks BT konusunda deneyimli radyoloji doktoru (MA) tarafından tanı doğrulaması yapıldı. Değerlendirme sonrası RA-İAH doğrulanan hastaların verileri dosyalarından, çalışma süresi içerisinde poliklinik kontrolüne gelenlerin kendilerinden, hastane sisteminden, Göğüs hastalıkları solunum fonksiyon testi laboratuvar kayıt sisteminden, sağlık bakanlığı medulla hekim (son 1 yıl içerisinde raporlu raporsuz ilaçların kayıtlarının tutulduğu sistem), ölen hastalar için sağlık bakanlığı ölüm bildirim sisteminden derlendi. Hastalara çalışma sürecinde rutin dışı ek tetkik yapılmadı. Hastalar için ek maliyet çıkarılmadı.

3.2 Bakılan Parametreler

3.2.1 Demografik, klinik bulgular ve hastalık aktivitesi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların şu bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır: yaş, cinsiyet, doğum tarihi, medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanımı, BMI, RA tanı tarihi, İAH tanı tarihi, İAH semptom tarihi, yaşam durumu, ölüm tarihi, son vizit tarihi, fizik muayene bulguları (el deformitesi [kuğu boynu, düğme deliği, subluksasyon, ulnar/radial deviasyon], el bileği ve diz deformiteleri), Komorbiditeler [dosyadan öğrenilmiştir] (HT, DM, KKY, KAH, KOAH, astım, KBY, osteoporoz, kanser, hiperlipidemi, RA dışı romatolojik hastalık, hipotiroidi, hipertiroidi)

Laboratuvar bulguları olarak ise anemi olup olmaması, tanı anı ve son hemoglobin değeri, tanı anı ve son lökosit değeri, trombosit durumu, tanı anı ve son RF, en yüksek RF, tanı anı ve son anti-CCP, en yüksek anti-CCP, tanı anı ve son CRP-Sedimentasyon, KMD, en yüksek kreatinin değeri, GFR (CKD-EPI formülü ile hesaplandı), en kötü lipit profili, hepatit markerları, PPD, quantiferon düzeyi, izoniazid kullanıp kullanmaması, ANA, anti Ro, anti La bakıldı. RF ve anti-CCP değerleri negatif, 20-60 arasında düşük titrede pozitif ve >60 yüksek titrede pozitif olarak sınıflanmıştır. ANA pozitifliği 1/160 titreye göre değerlendirilmiştir.

Özellikle Biyolojik DMARD kullanan hastalarda tedavi öncesinde ve son takip vizitlerinde hastalık aktivitesi ölçütleri (şiş ve hassas eklem sayısı, DAS-28), Vizüel

analog skalaya göre hastalık global aktivitesi, ağrı, yorgunluk skorları, Hasta sağlık anketi (HAQ-DI) kayıtlı bulunmaktaydı. Bu hastaların aktivite ve fonksiyonel durumları kaydedilmiştir. Hastalar DAS-28 skorlarına göre aktif (>5.1), orta düzeyde aktif 5.1-3.2, düşük aktivite düzeyi 2.6-3.2 ve remisyonda < 2.6 olarak sınıflanmıştır.(93)

Her bir ilaç için tek tek başlama tarihi, başlama dozu, en son dozu, kesilme tarihi, kesilme nedeni, son vizitinde ilaca devam durumu (steroid, methotreksat, leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorakin, kolşisin, non steroid antiinflamatuvar, siklofosfamid, azotiyopürin, pulse steroid, abetacept, adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab, ritüksimab, tosilizumab, tofasitinib) kayıt edildi.

3.2.2 İntertisyel akciğer hastalığı ile ilgili değerlendirme

3.2.2.1 Akciğer Radyolojisi

Hastaların akciğer BT bulguları kaydedildi. Radyolojik değerlendirmeye göre hastalar Usual (Olağan) intertisyel pnömoni (UIP), özgün olmayan (non-spesifik) intertisyel pnömoni (NSIP) ve izole havayolu hastalığı (Airway disease=AD) olarak sınıflandı.

Akciğer BT'sindeki bulgular;

- buzlu cam,
- retiküler dansite,
- bal peteği görünümü,
- interseptal kalınlaşma,
- bronşektazi bulgularına göre var/yok şeklinde kaydedildi.

Akciğer BT'de yakın zamanda tanımlanmış olan plevraparankimal fibroelastosis varlığı da not edilmiştir. Bu durumda %19 civarında görülmektedir. (94) Hastaların bir kısmında takip edildikleri süre içerisinde kontrol akciğer BT'leri vardı. Hastalar radyografik olarak progresyon var veya yok olarak sınıflandı. Nükleus

sistemindeki anterior-posterior akciğer grafisi okundu (ME tarafından). Akciğer grafilerinde İAH ile uyumlu bulgu olup olmamasına göre var/yok şeklinde sınıflandı. Akciğer grafisi ve/veya BT'de plevral efüzyon olup olmadığı da not edildi. Akciğer grafisinde plevral efüzyon olup olmadığı ME tarafından belirlendi, UK tarafından filmler tekrar değerlendirildi.

3.2.2.2 İAH değerlendirmesi

Hasta dosyalarında fizik muayenede velcro rali ile uyumlu bulgu var ise kaydedildi. Nefes darlığı hastaların dosyasından, nükleus sistemindeki hikayesinden ve muayeneye çalışma sırasında gelen hastaların kendilerinden sorgulanarak kaydedildi. Hastaların solunum fonksiyon testleri göğüs hastalıkları bölümünün sisteminden ve dosyalardan kaydedildi. Hastaların ilk İAH tanısı konulduğu sıradaki SFT'leri ve takipte var ise SFT'leri kaydedildi. SFT olarak FVC, FEV-1, FEV1/FVC, PEF25-75, DLCO ve DLCO/VA değerleri kaydedildi. Küçük hava yolu hastalığı PEF25-75 değerinin yaşa,cinsiyete, boy ve kiloya göre beklenen değerin <%80 altında olup olmamasına göre değerlendirildi. Hastaların var ise EKO'larında pulmoner arter basınçları, ejeksiyon fraksiyonları ve 6 dakika yürüme testleri sonuçları kaydedildi. EKO'da pulmoner arter basıncının 40 mmHg altında ve üstünde olmasına göre hastalar değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24 for Windows programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilkins, varyasyon katsayısı) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için merkezi eğilim ölçütleri ortalama ve yayılım ölçütleri standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal olarak dağılmayan ve non parametrik değişkenler için merkezi eğilim ölçütleri ortanca-oran ve yayılım ölçütleri çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan verilerin ölüm olup olmaması ve progresyon arasındaki farklılığa student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayanların arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Nominal verilerde ölüm olup olmaması ve progresyon arasındaki sıklıklar bakımından fark

bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan verilerin İAH tipine göre arasındaki farklılığa 3 grup olduğu için ANOVA (tek yönlü varyans analizi) kullanılarak bakıldı. Post hoc analizleri ise Tukey ile yapıldı. Normal dağılıma uymayanların arasındaki farka ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak bakıldı. Post hoc analizleri ise benferoni düzeltmesi göz önüne alınarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak iki grup arasında mortalite üzerindeki etkiyi öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Sağ kalım eğrilerinin karşılaştırması için Kaplan Maier ve log rank analizi kullanılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

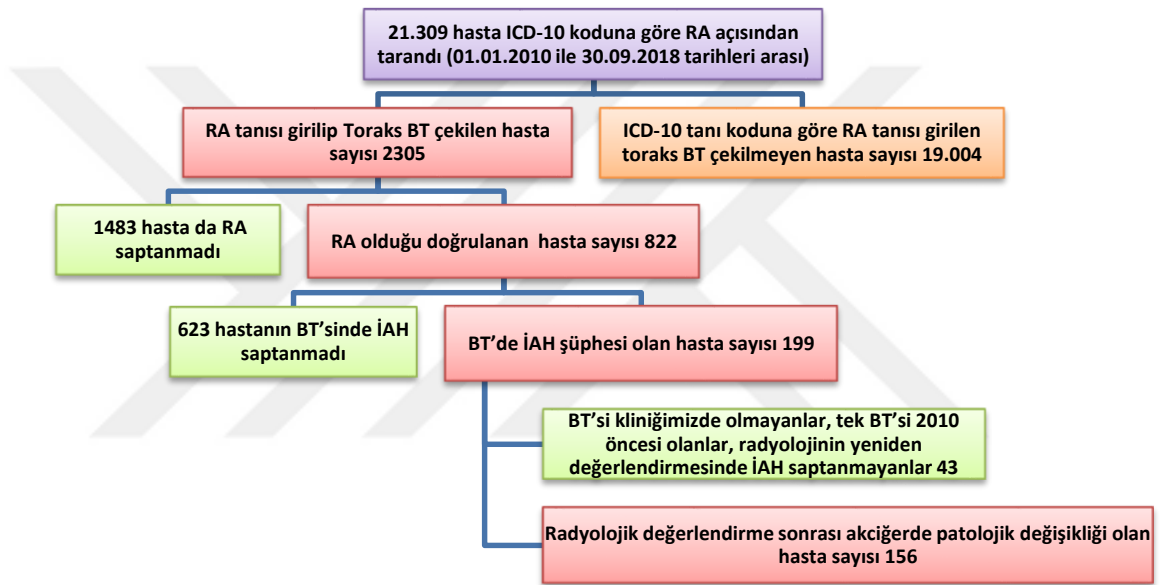
3.4 Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun GO 18/957-27 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Hasta Grubu Oluşumu

Çalışmaya 156 hasta dahil edildi. Hasta grubu aşağıda akış şemasında görüleceği şekilde 01.01.2010 ile 30.09.2018 tarihi aralığına Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine en az bir kez başvuran ve bu tarihler arasında en az bir kez toraks BT'si olanlardan oluşturuldu.



Şekil 6. Hasta grubunun oluşumu.

Belirtilen tarihler arasında M 05 (tüm alt tipleri), M 06 (tüm alt tipleri), J.99 (tüm alt tipleri) tanı kodları hastanenin kullanmış olduğu veri tabanında taranarak 21309 hastaya bu tanıların girildiği saptandı. Bu hasta grubunda belirtilen tarihlerde toraks BT çekilen hastalar tarandığında 2305 hastanın Toraks BT'sine ulaşıldı. Toraks BT'ler İAH açısından taranırken 1987 ACR ve 2010 ACR/EULAR tanı kriterleri baz alınarak doktor kararı ile yapılan tanı doğrulamasında 822 (%35,6) hastanın tanısının RA olduğu; diğer BT si olan ve ICD-10'a göre RA tanı kodu girilen 1483 hastanın ise tanısının uygunsuz girildiği saptandı. 19004 hasta zaman ve iş gücü kısıtlılığı nedeni ile

tek tek incelenemese de BT'si olan hasta grubumuzun verisi baz alındığında bu grupta da %35 hatada tanının doğru girildiği varsayılır ise yaklaşık 6765 hastanın RA olduğu öngörüldü.

Analizler İAH tiplerine, mortalite durumuna ve progresyona göre gruplandırılarak yapıp ilerleyen sayfalarda belirtildi.

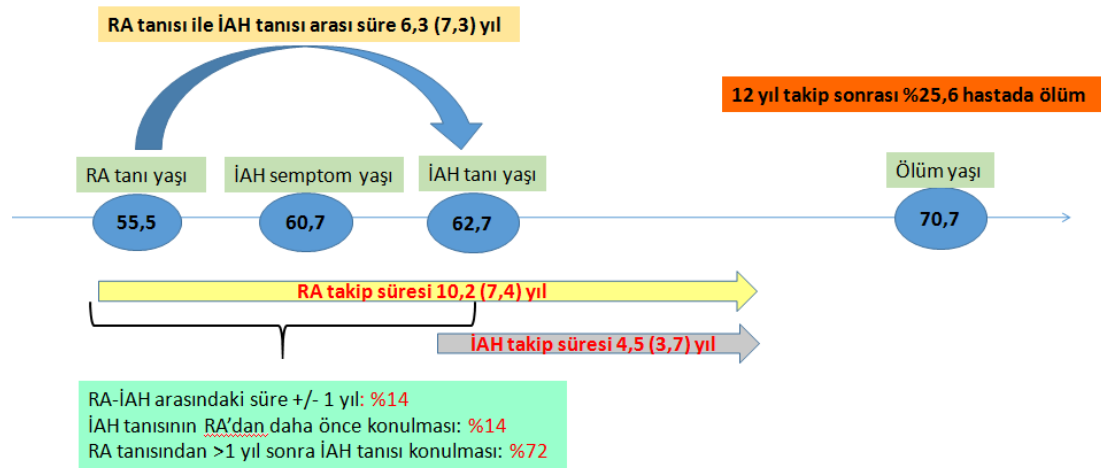
4.2 İAH tanı paternine göre Demografik ve Klinik Özellikler

Bu bölümde radyolojik olarak İAH paternine göre demografik bulgular ve komorbiditeler Tablo 4.2.1'de, akciğer semptomları, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi ve akciğer BT bulguları Tablo 4.2.2'de, solunum fonksiyon testlerinin sonuçları Tablo 4.2.3'de, Tablo 4.2.4 ve Tablo 4.2.5'de tedavi seçimleri, Tablo 4.2.6'da ise biyolojik DMARD kullanan hastalarında hastalık aktivitesi ölçütleri gösterilmiştir.

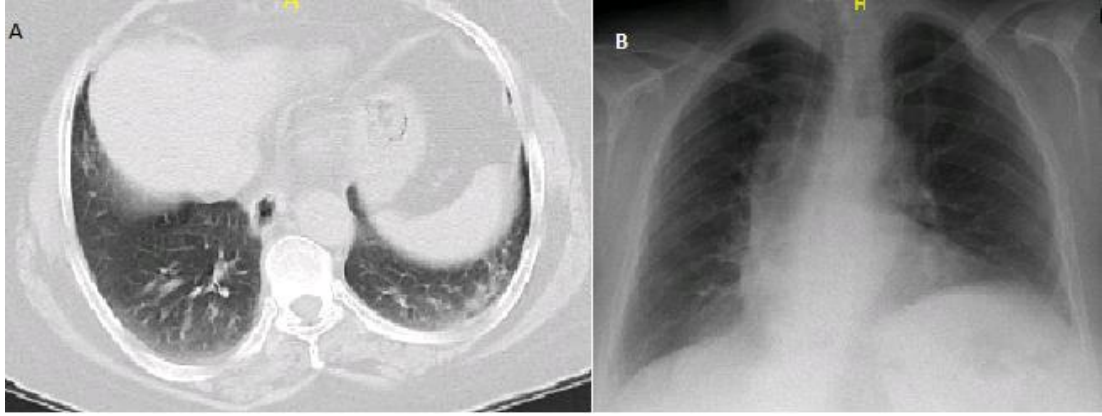
Bu çalışmadaki veriler retrospektif olarak rutin pratiği yansıtacak şekilde toplanmıştır. Bu nedenle bazı eksik datalar vardır. Eksik verilerin dağılımı şu şekildedir: 52 (%33) hastanın eğitim durumu, 25 (%16) hastanın sigara içme durumu, 39 (%25) hastanın BMI verisi, 90 (%57,6) hastanın İAH semptom tarihi, 67 (%43) hastanın küçük hava yolu hastalığının olup olmaması, 27 (%17,3) hastanın akciğer grafisi, 64 (%41) hastanın solunum fonksiyon testi, 108 (%69,2) hastanın başlangıç SFT'si, 21 (%13,4) hastanın nefes darlığının olup olmaması, 81 (%52) hastanın herhangi bir zamanda olan EKO'su, 112 (%71,7) hastanın tanı anı EKO'su, 108 (%69,2) hastanın son EKO'su, 143 (%91,6) hastanın 6 dk yürüme testi, 20 (%12,8) hastanın tanı anı hemoglobin değeri, 2 (%1,2) hastanın son hemoglobin değeri, 17 (%10,8) hastanın tanı anı lökosit değeri, 2 (%1,2) hastanın en son lökosit değeri, 80 (%51,2) hastanın ANA değeri, 9 (%5,7) hastanın RF değeri (herhangi bir zamanda), 57 (%36,5) hastanın tanı anı RF değeri, 79 (%50,6) hastanın en son RF değeri, 70 (%44,8) hastanın CCP değeri (herhangi bir zamanda), 120 (%77) hastanın tanı anı CCP değeri, 112 (%71,7) hastanın son CCP değeri, 1 (%0,6) hastada plevral efüzyon olup olmadığı, 1 (%0,6) hastada romatoid nodül olup olmadığı, 72 (%46) hastada KMD, 8 (%5) hastanın tanı anı sedimentasyon değeri, 11 (%7) hastanın son sedimentasyon değeri, 11 (%7) hastanın tanı anı CRP değeri, 9 (%5,7) hastanın son CRP değeri, 69 (%44,2) biyolojik

tedavi alan hastanın 24 (%34,7) tanesinin başlangıç, 19 (%27,5) tanesinin son aktivasyon değerleri.

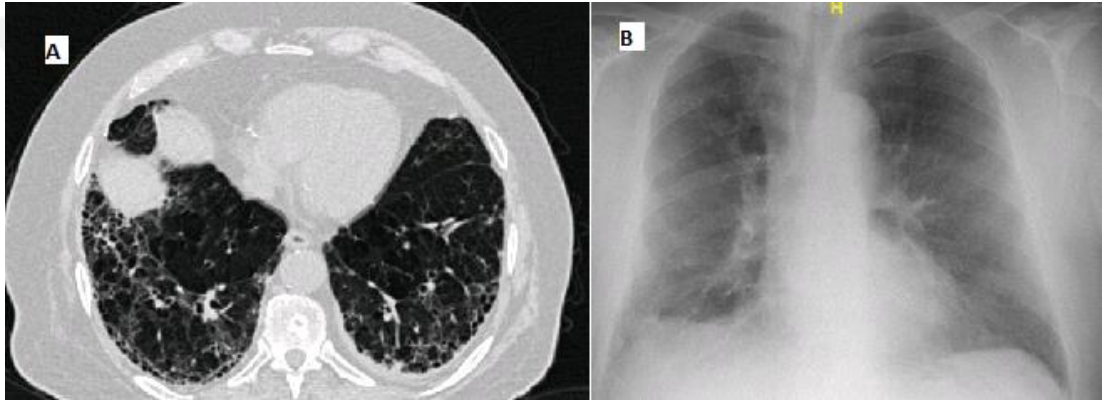
Radyolojik değerlendirme sonrası İAH alt tipleri NSİP: 49 (%31,4), UİP:89 (%57), AD:15 (%9,6), Lenfositik interstisiyel pnömoni (LİP):1, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP):1, respiratuar bronşiolit:1 olarak saptandı. LİP ve BOOP analizlerde NSİP altına, respiratuar bronşiolit ise AD altına dahil edildi. Çalışmamıza dahil olan hastalardan seçilen İAH alt tipleri için demonstratif birer örnek Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10 da gösterilmiştir. RA hastalarında İAH tanısı konulduktan sonraki takip süresi her üç grupta benzerdi. Hastaların RA tanı yaşı, İAH semptom yaşı, İAH tanı yaşı ve ölüm yaşlarının arasındaki zamansal ilişki şekil 7’de gösterilmiştir.



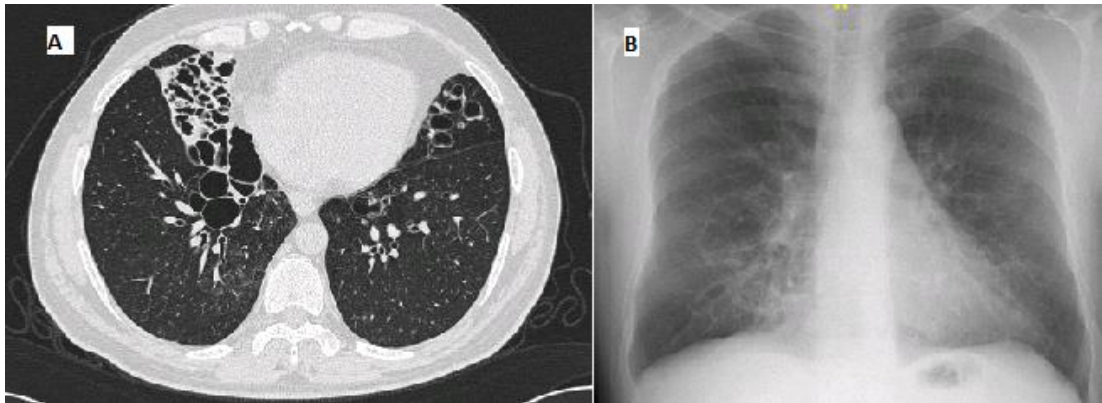
Şekil 7. RA tanı yaşı, İAH semptom yaşı, İAH tanı yaşı ve ölüm yaşlarının arasındaki zamansal ilişki.



Şekil 8. NSİP tanı paterni; (A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B)



Şekil 9. UIP tanı paterni; (A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B)



Şekil 10 AD tanı paterni; (A) toraks BT ve aynı hastanın eş zamanlı akciğer grafisi (B)

Tablo 4.2.1. BT de İAH paternlerine göre klinik ve demografik özellikler.

Klinik Bulgular	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSİP n:51	AD n:16	p1	p2
RA tanı yaşı [yıl] (SD)	55,5 (12,1)	58,4 (11,4)	52,7 (12,2)	48,4 (11,4)	0,001	0,01
İAH semptom yaşı [yıl] (SD)	60,7 (11,5)	62,2 (11,0)	62,8 (7,1)	44 (11,4)	0,001	0,97
İAH tanı yaşı [yıl] (SD)	62,7 (9,7)	64,4 (9,0)	62,5 (10,0)	54,6 (8,7)	0,001	0,48
RA tanısı ve İAH arasında geçen süre [yıl] (SD)	6,3 (7,3)	5 (7,1)	8,8 (7,1)	5,4 (7,1)	0,01	0,009
İAH ve RA arasındaki zamansal ilişki					0,14	0,056
- İAH RA'dan önce tanı n (%)	23 (14,7)	18 (20,2)	3 (5,9)	2 (12,5)		
- İAH RA ile aynı zamanda ya da 1 yıl içinde n (%)	22 (14,1)	14 (15,7)	7 (13,7)	1 (6,3)		
- RA İAH dan >1 yıl önce tanı n (%)	111 (71,2)	57 (64)	41 (80,4)	13 (81,3)		
İAH nedeniyle takip süresi [yıl] (SD)	4,5 (3,7)	4,7 (4)	4,2 (2,9)	4,5 (4,2)	0,82	0,8
RA takip süresi [yıl] (SD)	10,2 (7,4)	9,1 (7,4)	12,4 (7,2)	9,4 (7,1)	0,03	0,03
Ölüm n(%)	40 (25,6)	35 (39,3)	4 (7,8)	1 (6,3)	<0,001	<0,001
Kadın Cinsiyet n (%)	108 (69,2)	60 (67)	38 (74)	10 (62)	0,56	0,37
BMI, (kg/m ²) (SD)	27,8 (4,7)	27,2 (4,3)	29,0 (5,2)	27,6 (5,3)	0,18	0,06
Sigara içen (+) n (%)	67/131(42,9)	42/75 (56)	18/43 (41)	7/13 (53,8)	0,33	0,14
Eğitim durumu n (%)					0,44	0,54
- eğitim yok	20/104 (19,2)	10/58 (17,2)	10/38 (26,3)	0/8 (0)		
- ilkokul	56/104 (53,8)	31/58 (53,4)	19/38 (50)	6/8 (75)		
- lise ve üzeri	28/104 (26,9)	17/58 (29,3)	9/38 (27,3)	2/8 (25)		
HT (+) n (%)	72 (46,2)	38 (42,6)	27 (52,9)	7 (43)	0,49	0,24
DM (+) n (%)	29 (18,6)	19 (21,3)	10 (19,6)	0 (0)	0,12	0,80
Osteoporoz n (%)					0,32	0,18
- osteopenik	38 (24,4)	22 (24,7)	13 (25,5)	3 (18,8)		
- osteoporotik	41 (26,3)	26 (29,2)	12 (23,5)	3 (18,8)		
- normal	8 (5,1)	6 (6,7)	0 (0)	2 (12,5)		
- bakılmamış	69 (44,2)	35 (39,3)	26 (51)	8 (50)		
KAH (+) n (%)	29 (18,6)	17 (19,1)	11 (21,6)	1 (6,3)	0,38	0,72
KKY (+) n (%)	13 (8,3)	7 (7,9)	4 (7,8)	2 (12,5)	0,81	1
Kanser (+) n (%)	10 (6,4)	6 (6,6)	4 (7,8)	0 (0)	0,52	1

	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSIP n:51	AD n:16	p1	p2
KOAH (+) n (%)	18 (11,5)	11 (12,4)	5 (9,8)	2 (12,5)	0,89	0,64
Astım (+) n (%)	14 (9)	8 (9)	3 (5,9)	3 (18,8)	0,29	0,74
RA dışı romatolojik hastalık(+) n (%)	13 (8,3)	5 (5,6)	5 (9,8)	3 (18,8)	0,19	0,49
Hiperlipidemi (+) n (%)	31 (19,9)	12 (13,5)	18 (35,3)	1 (6,3)	0,003	0,002
Disritmi (+) n (%)	9 (5,8)	4 (4,5)	3 (5,9)	2 (12,5)	0,44	0,70
KBY (+) n (%)	25 (16)	14 (15,7)	10 (19,6)	1 (6,3)	0,66	0,57
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), ml/min/1.73 m ² (SD)	83,75 (21,9)	83,52 (20,6)	81,24 (25,3)	93 (16)	0,17	0,92
Tiroid hastalığı n (%)					0,63	0,37
- hipotiroidi	22 (14,1)	13 (14,6)	6 (11,8)	3 (18,8)		
- hipertiroidi	1 (0,6)	0 (0)	1 (2)	0 (0)		
- yok	133 (85,3)	76 (85,4)	44 (86,3)	13 (81,3)		
Hemoglobin (hb) gr/dl (SD)						
- En düşük hb	10,9 (2)	10,7 (2)	11 (2)	11,7 (2,1)	0,17	0,68
- Tanı anı hb	12,5 (1,8)	12,5 (1,8)	12,2 (1,7)	13,2 (2,5)	0,17	0,74
- En son hb	12,4 (1,9)	12,1 (1,9)	12,4 (1,7)	13,6 (1,7)	0,01	0,66
Lökosit , x10 ³ /ml(SD)						
- En yüksek değer	12,286 (5752)	13107 (6360)	10772(4366)	12543 (5399)	0,06	0,054
- Tanı anı	9018 (4722)	9856 (5770)	7916 (2896)	8353 (2373)	0,07	0,06
- En son değer	8630 (3780)	8871 (4158)	8172 (2932)	8781 (4106)	0,57	0,55
Trombosit n (%)					0,77	0,51
- Trombositopeni	30 (19,2)	19 (21,3)	7 (13,7)	4 (25)		
- Trombositoz	37 (23,7)	21 (23,6)	12 (23,5)	4 (25)		
- Normal	89 (57,1)	49 (55,1)	32 (62,7)	8 (50)		
ANA (%)						
- Pozitiflik	53/76 (69,7)	31 /43 (72,1)	18/25 (72)	4/8 (50)	0,43	0,99
- > 1/160	28/76 (36,8)	17/43 (39,5)	9/25 (36)	2/8 (25)	0,73	0,66
- > 1/320	19/76 (25)	10/43 (23,3)	7/25 (28)	2/8 (25)	0,90	0,77

	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSiP n:51	AD n:16	p1	p2
Anti-CCP n (%)						
- Negatif (0-20)	24/86 (27,9)	13/45 (28,9)	8/30 (26,7)	3/11 (27,3)	0,58	0,43
- Düşük titre pozitif (20-60)	6/86 (7)	5/45 (11,1)	1/30 (3,3)	0/11 (0)		
- Yüksek titre pozitif (>60)	56/86 (65,1)	27/45 (60)	21/30 (70)	8/11 (72,7)		
RF n (%)						
- Negatif (0-20)	14/149(%,4)	7/84 (8,3)	7/49 (14,3)	0 (0)	0,18	0,34
- Düşük titre pozitif (20-60)	25/149 (16,8)	11/84 (13,1)	9/49 (18,4)	5 (31,3)		
- Yüksek titre pozitif (>60)	110/149 (73,8)	66/84 (78,6)	33/49 (67,3)	11 (68,8)		
RF en yüksek değer, IU/ml (SD)	621,7 (976)	860 (1184)	329 (475,6)	266,2 (418)	0,003	0,006
Anti- CCP en yüksek değer, ru/ml (SD)	282 (529)	316 (553)	162 (123)	468 (949)	0,21	0,43
Anti-CCP, ru/ml (SD)						
- Tanı anı	159,3 (249,5)	202,2 (319)	112,4 (112,4)	76,4 (68,1)	0,51	0,58
- En son	149 (170)	114,4 (113)	155,3 (109)	294 (405)	0,09	0,7
RF, IU/ml (SD)						
- Tanı anı	498,1 (918)	682,5 (1097)	140 (181,5)	399,2 (589)	0,02	0,001
- En son	490,8 (753)	668,5 (858)	197,8 (404)	270,8 (573)	0,03	0,007

p1: UIP-NSiP-AD karşılaştırma değeri p2: NSiP-UIP karşılaştırma değeri

Tablo 4.2.2. Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları.

Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSIP n:51	AD n:16	p1	p2
FM İAH ile uyumlu bulgu n (%)	84/135 (62,2)	60/77 (78)	16/46 (34,8)	8/12 (67)	<0,001	<0,001
Akciğer grafisinde İAH ile uyumlu bulgu n (%)	96/128 (75)	65/71 (91,5)	21/43 (48,8)	10/14 (71,4)	<0,001	<0,001
Nefes Darlığı n (%)	58/135 (43)	40/77 (52)	14/45 (31)	4/13 (31)	0,052	0,025
Nefes darlığı n (%)					0,12	0,052
- Dinlenirken ND		6/77 (7,8)	0/45 (0)	0/13 (0)		
- Normal aktivite ile ND		28/77 (36,3)	13/45 (29)	4/13 (31)		
- Normal az ile ND		6/77 (7,8)	1/45 (2,2)	0/13 (0)		
- Yok		37/77 (48)	31/45 (69)	9/13 (69)		
Küçük Hava Yolu Hastalığı (+) n (%)	59/88 (67)	37/54 (68,5)	13/24 (54,2)	9/10 (90)	0,12	0,22
BT-Buzlu Cam Görünümü n (%)	119 (76,2)	69 (77,5)	42 (82,4)	8 (50)	0,027	0,49
BT-Bronşiektazi n (%)	96 (61,5)	67 (75,3)	16 (31,4)	13 (81,3)	<0,001	<0,001
BT-Retiküler Dansite n (%)	127 (81,4)	83 (93,3)	40 (78,4)	4 (25)	<0,001	0,01
BT-Bal Peteği n (%)	74 (47,4)	72 (81)	1 (2)	1 (6,3)	<0,001	<0,001
BT-interseptal kalınlaşma n (%)	53/155 (34,2)	35/88 (40)	15 (29,4)	3 (19)	0,18	0,22
BT'de progresyon (+) n (%)	42/101 (41,6)	30/60 (50)	9/31 (29)	3/10 (30)	0,11	0,055
Plevral efüzyon n (%)	18/155 (12)	11/88 (12,5)	6/51 (12)	1/16 (6,25)	0,77	0,89
Plevral efüzyon n (%)						
- Toraks BT	13/18 (72,2)	7/13 (53,8)	5/13 (38,5)	1/13 (7,7)	0,56	0,6
- Akciğer Grafisi	5/18 (27,8)	4/5 (80)	1/5 (20)	0/5 (0)		
BT romatoid nodül n (%)	69/155 (44,5)	30/88 (34)	31/51 (60,7)	8/16 (50,0)	0,009	0,002
Plevroparankimal elastosis n (%)	10 (6,4)	4 (4,5)	3 (5,9)	3 (18,8)	0,09	0,72

p1: UIP-NSIP-AD karşılaştırma değeri p2: NSIP-UIP karşılaştırma değeri

Tablo 4.2.2 devam

Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSiP n:51	AD n:16	p1	p2
Pulmoner arter basıncı tanı anında (EKO) n (%)	29/44 (66)	18/30 (60)	9/11 (82)	2/3 (66,7)	0,42	0,27
- PAB < 40 mmhg	15/44 (34)	12/30 (40)	2/11 (18)	1/3 (33,3)		
- PAB ≥ 40 mmhg						
Pulmoner arter basıncı en son (EKO) n (%)	24 /48 (50)	13/28 (46,4)	10/15 (66,7)	1/5 (20)	0,16	0,2
- PAB < 40 mmhg	24 /48 (50)	15/28 (53,6)	5/15 (33,3)	4/5 (80)		
- PAB ≥ 40 mmhg						
Pulmoner arter basıncı herhangi bir zaman (EKO) n (%)	40/75 (53,3)	24 /48 (50)	14/21 (66,7)	2/6 (33,3)	0,26	0,2
- PAB < 40 mmhg	35/75 (46,7)	24 /48 (50)	7/21 (33,3)	4/6 (66,7)		
- PAB ≥ 40 mmhg						

p1: UIP-NSiP-AD karşılaştırma değeri p2: NSiP-UIP karşılaştırma değeri

Tablo 4.2.2’de akciğer BT’de İAH paternine göre UİP, NSİP ve izole AD hastalarında fizik muayenede velcro rallerinin bulunması, nefes darlığı, nefes darlığı derecesi, akciğer grafisinde İAH ile uyumlu bulgular ve plevral efüzyonun varlığı, akciğer BT’de akciğerde saptanan bulgular ve İAH paternlerine göre dağılımları gösterilmiştir.

NSİP da 1 tane hastada bal peteği çok küçük ve sınırlı bir alan da görülmüş olup yaygın buzlu cam dansiteleri olduğundan radyologlar tarafından hastanın BT görünümü NSİP olarak yorumlanmıştır. Hastaların %44’ünde BT’de en az bir romatoid nodül saptanmıştır. NSİP da <3 nodülü olan 13 (%44,8) kişi, ≥3-<6 nodülü olan 14 (%43,8) kişi, ≥6 nodülü olan 4 (%57,1); UİP de <3 nodülü olan 15 (%51,7) kişi, ≥3-<6 nodülü olan 12 (%37,5) kişi, ≥6 nodülü olan 3 (%42,9); AD de <3 nodülü olan 1 (%3,4) kişi, ≥3-<6 nodülü olan 6 (%18,8) kişi, ≥6 nodülü olan 0 kişi bulunmaktadır. Dağılım açısından fark bulunmamaktadır. (p=0,26)

Tablo 4.2.3’de İAH tanı paternine göre yapılan SFT ve DLCO testlerinin sonuçlarının karşılaştırması verilmiştir. 156 hastanın 89 (%57,1)’una SFT yapılmış olup paterne göre UİP 56 (%63), NSİP 22 (%22), AD 11 (%68,8) hastanın SFT’si bulunmaktadır. (p=0,13) UİP de NSİP’e göre anlamlılığa yakın daha fazla SFT yapılmıştır. (p=0,058). Hastaların İAH tanısı konulduğu sırada 45 hastada SFT yapılmıştır. Takiplerinde ise 72 hastada SFT yapılmıştır. İlk SFT ile son yapılan SFT arasında geçen median süre 2 (1-4) yıldır. Burada hastaların başlangıçtaki SFT ve DLCO değerleri verilmiştir. Ayrıca takip sırasında SFT değerleri de verilmiştir. Küçük havayolu hastalığını gösteren PEF 25-75 değerinin ulaşılabilen en son yapılan SFT’lerdeki yüzdeleri UİP de %70,5, NSİP de %83, AD de 45,5 olarak saptanmış olup farklar istatistik olarak anlamlıdır. (p=0,01) Bu fark AD de PEF 25-75’in belirgin olarak daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Paterne göre yüzdeler ise patogeneizde havayolu tutma oranları ile benzerdir. DLCO için yapılan son testte İAH tipleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,03) saptanmış olup, post hoc analizde farkın UİP-NSİP’den kaynaklandığı görülmüştür. (p=0,01)

Tablo 4.2.3. Akciğer BT'de İAH paternine göre başlangıç ve son vizitteki Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları.

Solunum Fonksiyon Testi	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSİP n:51	AD n:16	p1	p2
SFT yapılanlar (%)	89 (%57,1)	56 (%62,9)	22 (%43,1)	11 (%68,8)	0,13	0,058
FVC başlangıç volümü, (SD)	2,5 (0,85)	2,5 (0,99)	2,5 (0,53)	2,44 (0,71)	0,98	1
FVC başlangıç yüzde (SD)	82,3 (20,2)	82,7 (18,8)	85,6 (25,4)	73,5 (12,2)	0,48	0,91
FEV1 başlangıç volümü (SD)	2 (0,68)	2 (0,81)	2 (0,44)	1,8 (0,3)	0,62	0,94
FEV1 başlangıç yüzde (SD)	85,4 (21)	86,2 (19,3)	92,1 (26,2)	69,8 (5,1)	0,1	0,7
FEV1/FVC başlangıç yüzde (SD)	85,7 (12,8)	86,3 (12)	85,5 (14)	83,8 (16,8)	0,91	0,98
FEV1/FVC başlangıç yüzde [beklenen] (SD)	107 (12,1)	107 (13)	111,5 (4,4)	100,2 (15)	0,37	0,7
PEF 25-75 başlangıç yüzde (SD)	85,2 (40)	89,1 (44)	92,2 (28,4)	58,4 (27)	0,26	0,98
DLCO başlangıç yüzde (SD)	67,6 (27,8)	62,6 (28,9)	87,6 (28,5)	67 (4,2)	0,4	0,37
DLCO/VA başlangıç yüzde (SD)	82,8 (32,5)	81 (33,7)	-	101	0,58	-
FVC son volümü (SD)	2,4 (0,95)	2,35 (1)	2,5 (0,75)	2,3 (0,98)	0,82	0,85
FVC son yüzde (SD)	85,1 (24,8)	82 (24,3)	96,3 (25,5)	80,5 (22,1)	0,1	0,1
FEV1 son volümü (SD)	1,85 (0,71)	1,84 (0,73)	2 (0,64)	1,66 (0,74)	0,51	0,73
FEV1 son yüzde (SD)	82,2 (24,3)	80,5 (23,3)	94 (24)	69,1 (23,1)	0,02	0,1
FEV1/FVC son yüzde (SD)	79 (10)	80 (9,5)	80,4 (11,4)	72 (7)	0,06	0,99
FEV1/FVC son yüzde [beklenen] (SD)	103,2 (13)	104,7 (12,1)	103,8 (15,2)	94,2 (9,3)	0,1	0,97
PEF 25-75 son volümü (SD)	1,9(0,93)	1,95 (0,96)	2,1 (0,89)	1,3 (0,68)	0,1	0,78
PEF 25-75 son yüzde (SD)	70,1 (31,5)	70,5 (33)	83 (26,1)	45,5 (19)	0,01	0,34
DLCO son yüzde (SD)	65,5 (45,3)	54,4 (30,1)	134 (39,5)	36 (39,5)	0,03	0,01
DLCO/VA başlangıç yüzde (SD)	76,6 (29,2)	71,6 (32,5)	-	91,5 (9,1)	0,44	-

Başlangıçta 45 hastaya SFT, 17 hastaya DLCO; takip sırasında 72 hastaya SFT, 11 hastaya DLCO yapılmıştır.

p1:UIP-NSİP-AD karşılaştırma değeri p2: NSİP-UIP karşılaştırma değeri

Bu retrospektif analizde hastaların tedavi öykülerini değerlendirmek amacıyla hastaların tüm öyküleri boyunca kullandıkları sentetik ve biyolojik DMARD'lar, steroidler kaydedilmiştir. Sonuçlar tablo 4.2.4 ve 4.2.5'de verilmiştir. Hastaların son vizitlerinde halen devam etmekte oldukları tedaviler de kaydedilmiştir. Metotreksat genel olarak RA ve İAH olan hastaların dörtte üçünde hayatları boyunca bir dönem kullandıkları görülmüştür. UIP olan hastalarda NSİP olanlara göre metotreksat ile temasın daha az sıklıkta olduğu görülmektedir (%68'e %92, $p=0.001$). Tüm hastaların %11'i hayatlarının bir döneminde siklofosamid, yine %11'i azatiyopürin kullanmışlardır. Pulse steroid tedavisi ise %7.5 hastada kullanılmıştır. Hastaların son vizitlerinde kullandıkları steroid, sentetik DMARD'lar ve immunsupresif ilaçlar şu şekildedir; Steroid $n=123$ (%78.8), Leflunomid $n=77$ (%49.3), Sülfasalazin $n=26$ (%16.7), hidroksiklorokin $n=96$ (%61.5), metotreksat $n=27$ (%17.3), azatiopürin $n=9$ (%5.7), siklofosamid $n=2$ (%1.3).

RA ve akciğer tutulumu olan hastaların 69'una (%44) (NSİP'de %55, UIP'de %37, $p=0.04$) hayatlarının bir döneminde biyolojik DMARD verilmiştir. 56'sı (%35.9) son vizitlerinde halen biyolojik DMARD kullanmaktadır. Hastaların 27(%39)'inde bDMARD'lar arasında değişim yapılmıştır. Tüm hayatları boyunca 38'i (%24.3) anti-TNF ilaçlar, 38'i (%24.3) ritüksimab, 12'si (%7.7) abatacept, 5'i (%3.2) tocilizumab, 4'ü (%2.6) tofasitinib kullanmıştır. Son vizitte 29 hasta (%18.5) ritüksimab, 11'i (%7.0) anti-TNF ve 9'u (%5.8) abatacept almaya devam etmektedir.

Tablo 4.2.4. Akağer BT paternine göre steroid ve sentetik DMARD, immünsüpresif tedavilerin hayatları boyunca ve son vizitte kullanımları.

Konvansiyonel tedavi	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSİP n:51	AD n:16	p1	p2
Steroid başlandı mı? n (%)	151 (96,8)	87 (97,8)	49 (96,1)	15 (93,8)	0,66	0,62
Steroid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	123/151 (81,5)	76/87 (87,4)	37/49 (75,5)	10/14 (71,4)	0,09	0,02
Pulse steroid başlandı mı? n (%)	11/149 (7,4)	9/84 (11)	2/50 (4)	0/15 (0)	0,18	
Pulse steroid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	2/11 (18,2)	2/9 (22,2)	0/2 (0)	-	1	
Sülfasalazin başlandı mı? n (%)	88 (56,4)	45 (50,6)	33 (64,7)	10 (62,5)	0,23	0,1
Sülfasalazin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	26/87 (30)	14/45 (31,1)	9/33 (27,3)	3/9 (33,3)	0,9	0,71
Hidroksikolarakin başlandı mı? n (%)	131 (84)	72 (81)	43 (84,3)	16 (100)	0,15	0,61
Hidroksikolarakin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	96/128 (75)	55/72 (76,4)	32/42 (76,2)	9/14 (64,3)	0,61	0,98
Leflunomid başlandı mı? n (%)	119 (76,3)	67 (75,3)	40 (78,4)	12 (75)	0,9	0,67
Leflunomid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	77/117 (65,8)	44/66 (66,7)	26/39 (66,7)	7/12 (58,3)	0,84	1
Metotreksat başlandı mı? n (%)	119 (76,3)	61 (68,5)	47 (92,2)	11 (68,8)	0,005	0,001
Metotreksat son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	27/117 (23,1)	12/61 (19,7)	10/46 (21,7)	5/10 (50)	0,1	0,79
NSAİİ başlandı mı? n (%)	83 (53,2)	49 (55,1)	29 (57)	5 (31,3)	0,17	0,83
NSAİİ son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	62/82 (75,6)	38/49 (77,6)	21/28 (75)	3/5 (60)	0,68	0,79
Kolşisin başlandı mı? n (%)	60 (38,5)	27 (30,3)	27 (53)	6 (37,5)	0,03	0,008
Kolşisin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	17/57 (30)	6/27 (22,2)	7/25 (28)	4/5 (80)	0,03	0,63
Azotiyopürin başlandı mı? n (%)	17/150 (11,3)	12/85 (14,1)	4/50 (8)	1/15 (6,7)	0,46	0,31
Azotiyopürin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	9/17 (53)	8/12 (66,7)	1/4 (25)	0/1 (0)	0,19	0,26
Siklofosamid başlandı mı? n (%)	17/150 (11,3)	11/85 (13)	6/50 (12)	0/15 (0)	0,34	0,91
Siklofosamid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	2/17 (12)	2/11 (18,2)	0/6 (0)	-	0,51	0,51

p1: UIP-NSİP-AD karşılaştırma değeri p2: NSİP-UIP karşılaştırma değeri

Tablo 4.2.5. Akciğer BT paternine biyolojik DMARD, immünyüpresif tedavilerin hayatları boyunca ve son vizitte kullanımları.

Biyolojik Tedavi	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSiP n:51	AD n:16	p1	p2
Biyolojik tedavi kullanım durumu n (%)	69 (44,2)	33 (37,1)	28 (55)	8 (50)	0,11	0,04
Abetacept başlandı mı? n (%)	12 (7,7)	6 (6,7)	6 (11,8)	0 (0)	0,26	0,35
Abetacept son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	9/12 (75)	5/6 (83,3)	4/6 (66,7)	-	1	1
Adalimumab başlandı mı? n (%)	15 (9,6)	8 (9)	6 (11,8)	1 (6,3)	0,77	0,59
Adalimumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	2/15 (13,3)	0/8 (0)	2/6 (33,3)	0/1 (0)	0,17	0,16
Etanercept başlandı mı? n (%)	23 (14,7)	11 (12,4)	10 (19,6)	2 (12,5)	0,49	0,24
Etanercept son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	7/23 (30,4)	1/11 (9,1)	5/10 (50)	1/2 (50)	0,1	0,06
Golimumab başlandı mı? n (%)	1 (0,6)	1 (1,1)	0	0	0,68	1
Golimumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	1 (100)	1 (100)	-	-	-	-
İnfiksimab başlandı mı? n (%)	5 (3,2)	0 (0)	4 (7,8)	1 (6,3)	0,03	0,01
İnfiksimab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	1/5 (20)	-	1/4 (25)	0 (0)	1	-
Ritüksimab başlandı mı? n (%)	38 (24,4)	22 (24,7)	10 (19,6)	6 (37,5)	0,34	0,48
Ritüksimab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	29/38 (76,3)	18/22 (81,8)	7/10 (70)	4/6 (66,7)	0,63	0,64
Sertolizumab pegol başlandı mı? n (%)	2 (1,3)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	0,12	0,13
Sertolizumab pegol son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	1/2 (50)	-	1/2 (50)	-	-	-
Tocilizumab başlandı mı? n (%)	5 (3,2)	0 (0)	3 (5,9)	2 (12,5)	0,01	0,04
Tocilizumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	3/5 (60)	-	2/3 (66,7)	1/2 (50)	1	-
Tofasitinib başlandı mı? n (%)	4 (2,6)	1 (1,1)	3 (5,9)	0 (0)	0,18	0,13
Tofasitinib son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	4/4 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	-	-	-
Anti TNF başlandı mı? n (%)	38 (24,4)	15 (17)	20 (39,2)	3 (18,8)	0,01	0,003
Anti TNF son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	11/38 (30)	2/15 (13,3)	8/20 (40)	1/3 (33,3)	0,2	0,13
Diğer biyolojik başlandı mı? n (%)	9 (5,8)	1 (1,1)	6 (12)	2 (12,5)	0,01	0,01
Diğer biyolojik son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	7/9 (77,8)	1/1 (100)	5/6 (83,3)	1/2 (50)	0,5	1

p1: UIP-NSiP-AD karşılaştırma değeri p2: NSiP-UIP karşılaştırma değeri

Tablo 4.2.6. Biyolojik tedavi kullananlarda tanı patternine göre aktivite skorları.

Aktivite Skorları	Tüm Hastalar n:156	UIP n:89	NSİP n:51	AD n:16	p1	p2
DAS 28 n (%)						
- >5,1	6/49 (12,2)	1/22 (4,5)	4/22 (18,2)	1/5 (20)	0,35	0,13
- 3,2-5,1	18/49 (36,7)	12/22 (54,5)	5/22 (22,7)	1/5 (20)		
- 3,2-2,6	13/49 (26,5)	4/22 (18,2)	7/22 (31,8)	2/5 (40)		
- <2,6	12/49 (24,5)	5/22 (22,7)	6/22 (27,3)	1/5 (20)		
HAQ (Biyolojik başlangıcı) (SD)	0,89 (0,64)	0,91 (0,65)	0,9 (0,67)	0,76 (0,54)	0,93	0,98
VAS ağrı (Biyolojik başlangıcı) (SD)	50,1 (29,2)	50,8 (25)	50 (33,1)	48 (34,2)	0,94	0,96
VAS yorgunluk (Biyolojik başlangıcı) (SD)	59 (30,3)	61,1 (32,3)	57,8 (28)	56 (38,4)	0,86	0,59
VAS doktor global (Biyolojik başlangıcı) (SD)	50 (20)	50 (42,4)	46 (9)	60 (28,2)	0,82	1
VAS hasta global (Biyolojik başlangıcı) (SD)	53,6 (26,4)	57,8 (24,6)	51 (27,6)	47 (31,5)	0,55	0,39
DAS CRP (Biyolojik başlangıcı) (SD)	3,35 (1,97)	3,5 (2,1)	2,7 (0,8)	5,6 (4,3)	0,58	0,64
DAS Sedimentasyon (Biyolojik başlangıcı) (SD)	4,6 (1,5)	4,7 (1,3)	4,3 (1,7)	5,2 (1,7)	0,76	0,69
HAQ son vizit (SD)	0,83 (0,6)	0,87 (0,56)	0,8 (0,64)	0,8 (0,7)	0,79	0,57
VAS ağrı son vizit (SD)	45,6 (32)	48,5 (29,8)	44,7 (32,6)	35 (45)	0,65	0,55
VAS yorgunluk son vizit (SD)	56,4 (30,7)	59,7 (32,5)	56,6 (28,9)	37,5 (33)	0,35	0,6
VAS doktor global son vizit (SD)	42,2 (25,1)	36,8 (22,1)	42,5 (25,9)	80	0,28	0,7
VAS hasta global son vizit (SD)	53,4 (24,6)	59,7 (22,5)	46,6 (25,4)	58 (25,8)	0,14	0,05
DAS CRP son vizit (SD)	3,1 (1,3)	3 (1)	3,1 (1,5)	3,4 (2,1)	0,93	0,8
DAS Sedimentasyon son vizit (SD)	3,5 (1,5)	3,3 (1,2)	3,6 (1,7)	3,9 (2)	0,96	0,88
Toplam şış eklem sayısı (Biyolojik başlangıcı) (SD)	1,2 (2,8)	0,78 (2,1)	1,7 (3,5)	2 (3,6)	0,94	0,14
Toplam hassas eklem sayısı (Biyolojik başlangıcı) (SD)	3,1 (6,2)	2,2 (4,8)	3,7 (6,2)	7,6 (13)	0,74	0,21
DAS 28 şış eklem sayısı (Biyolojik başlangıcı) (SD)	1,5 (2,4)	1,3 (2,1)	1,4 (2,6)	3,2 (3,2)	0,75	0,9
DAS 28 hassas eklem sayısı (Biyolojik başlangıcı) (SD)	3,8 (5)	3 (3,6)	3,3 (4,4)	9 (9,2)	0,7	0,75
DAS 28 şış eklem sayısı son vizit (SD)	1,5 (2,4)	1,3 (2,1)	1,4 (2,6)	3,2 (3,2)	0,36	0,8
DAS 28 hassas eklem sayısı son vizit (SD)	3,8 (5)	3 (3,6)	3,2 (4,5)	9 (9,2)	0,4	0,83

4.3 Akciğer BT'ye göre radyolojik bulgularda ilerleme ve ilişkili faktörler

Akciğer BT bulgularında progresyon olup olmadığını belirlemek amacıyla akciğer BT bulguları radyoloji doktorları tarafından değerlendirilmiştir. 2, 3, 4 ve 5 akciğer BT'si olan hastaların sayısı sırasıyla 104 (%66,6), 67 (%43), 30 (%19,2) ve 17 (%11)'di. UİP ve NSİP olmasına göre hangi sıklıkla kontrol BT'si yapıldığı şekil 11 ve 12'de gösterilmiştir. UİP olan hastaların 60/89'unda (%67.4), NSİP olanların ise 31/51'inde (%60.7) en az bir defa kontrol BT'si değerlendirilmiştir.

Akciğer BT kontrolü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından şu farklar vardı: BT kontrolü olanlarda FM de ral daha fazla saptandı. (%77,4; %22,6 p=0,02) BT kontrolü olanlarda daha fazla buzlu cam (%83,7; %61,5 p=0,002) daha fazla bronşektazi (%67,3; %50 p=0,03) vardı. Parankimal plöroparankimal fibroelastozis sadece kontrol BT'si olanlarda saptandı. (p=0,03) SFT kontrol BT'si olanlara daha fazla yapıldı. (%67,3; %36,5 p<0,001) Son kotrol EKO da PAB BT kontrolü olmayanlarda daha yüksekti. (%87,5; %42,5 p=0,048) Plevral efüzyon BT kontrolü olanlarda daha fazlaydı. (%89, %11 p=0,03) KAH ve KOAH BT kontrolü olanlarda daha fazla saptandı. (%82,8; %17,2 p=0,042) ve (%89; %11 p=0,03) BT kontrolü olmayanlar son vizite daha fazla metotreksat kullanıyordu. (%38,1; %17,2 p=0,004) Biyolojik tedaviler arasında değişim istatistik olarak anlamlılık sınırında olsa da klinik olarak anlamlı şekilde BT kontrolü olanlarda daha yüksekti. (%46,7; %25 p=0,07) Son vizite yapılan 6 dk yürüme testi BT kontrolü olanlarda daha fazla saptandı. (391 m [71,6], 162 m [61,3] p=0,03) İAH takip süresi ise kontrol BT'si olanlarda 66,1 ay (44), olmayanlarda 28 ay (33) izlenmiştir. (p<0,001)

Hastaların İAH tanı paternine göre ve mortaliteye göre yapılan tüm karşılaştırmaları progresyona göre de yapılmış olup aşağıdaki tablo 4.3.1 de sadece istatistik anlamlı farka ulaşılan sonuçlara ve bazı demografik özelliklere yer verilmiştir.

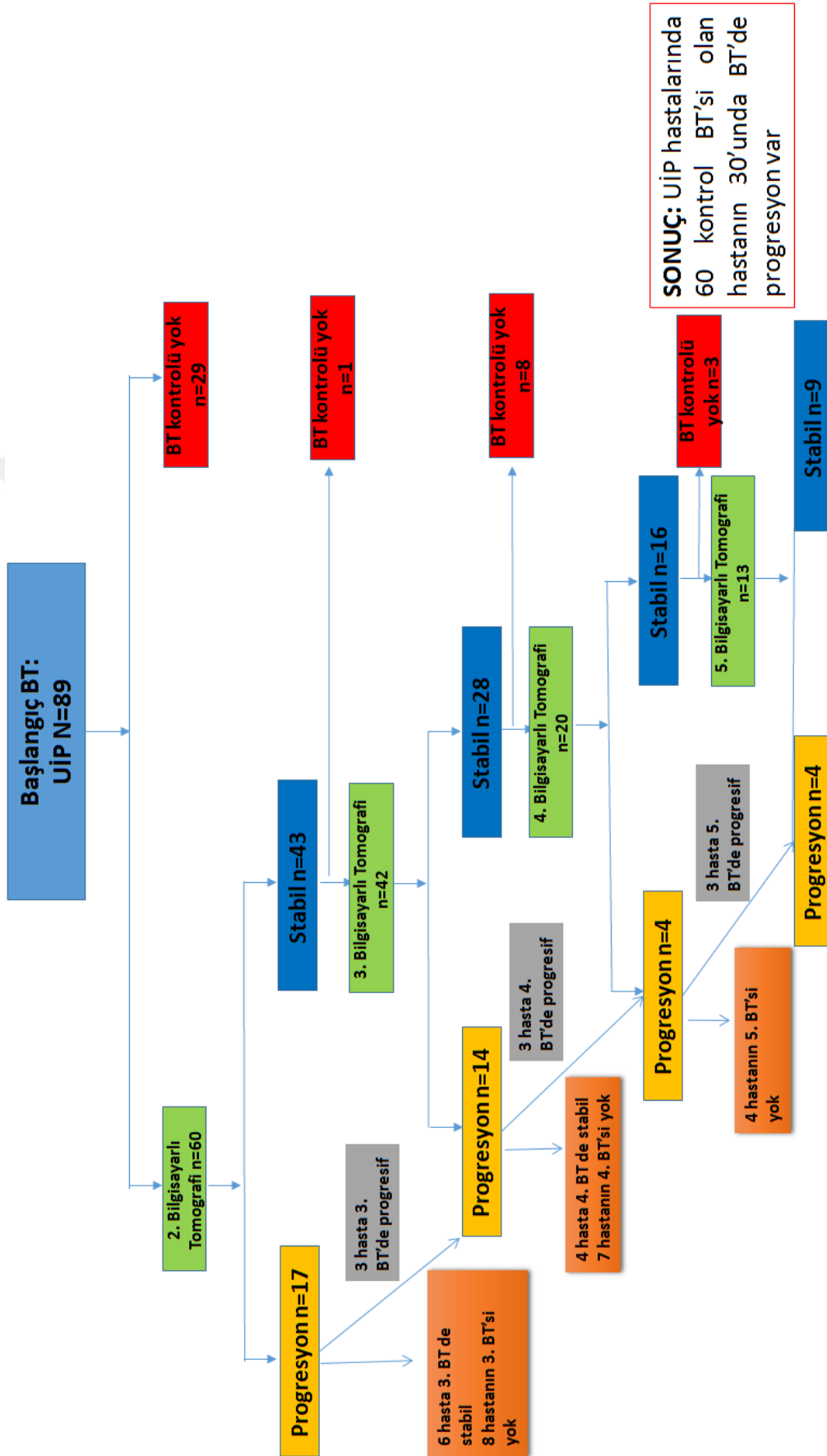
Tablo 4.3.1. Progresyona etki eden faktörler.

	Progresyon var n:42	Stabil n:59	p
RA tanı yaşı [yıl] (SD)	57 (11)	54,5 (11,2)	0,25
İAH tanı yaşı [yıl] (SD)	62,3 (8)	61, (9)	0,63
İAH ve RA tanısı arasındaki süre [yıl] (SD)	4,3 (6,9)	6,1 (7,2)	0,22
Hastalık Süresi (İAH tanısı ile son vizit arası zaman) [yıl] (SD)	5,7 (3,5)	5,4 (3,8)	0,67
Cinsiyet n (%)			0,038
- Erkek	19 (55,9)	15 (44,1)	
- Kadın	23 (34,3)	44 (65,7)	
Akciğer Grafisinde İah İle Uyumlu Bulgu Olması n (%)	36 (52,2)	33 (47,8)	0,01
Her hangi bir BT de bal peteği olması n (%)	26 (52)	24 (48)	0,03
Metotreksat başlananlar n (%)	25 (33,8)	49 (66,2)	0,008
Metotreksat son vizite halen kullananlar n (%)	2/25 (8)	7/47 (15)	0,48
Biyolojik tedavi alanlar n (%)	18 (43)	25 (42,4)	0,98
Anti TNF alanlar n (%)	11 (26,2)	13 (22)	0,62
Ritüksimab alanlar n (%)	13 (31)	12 (20,3)	0,22
Diğer Biyolojik alanlar n (%)	1 (2,4)	6 (10,2)	0,23

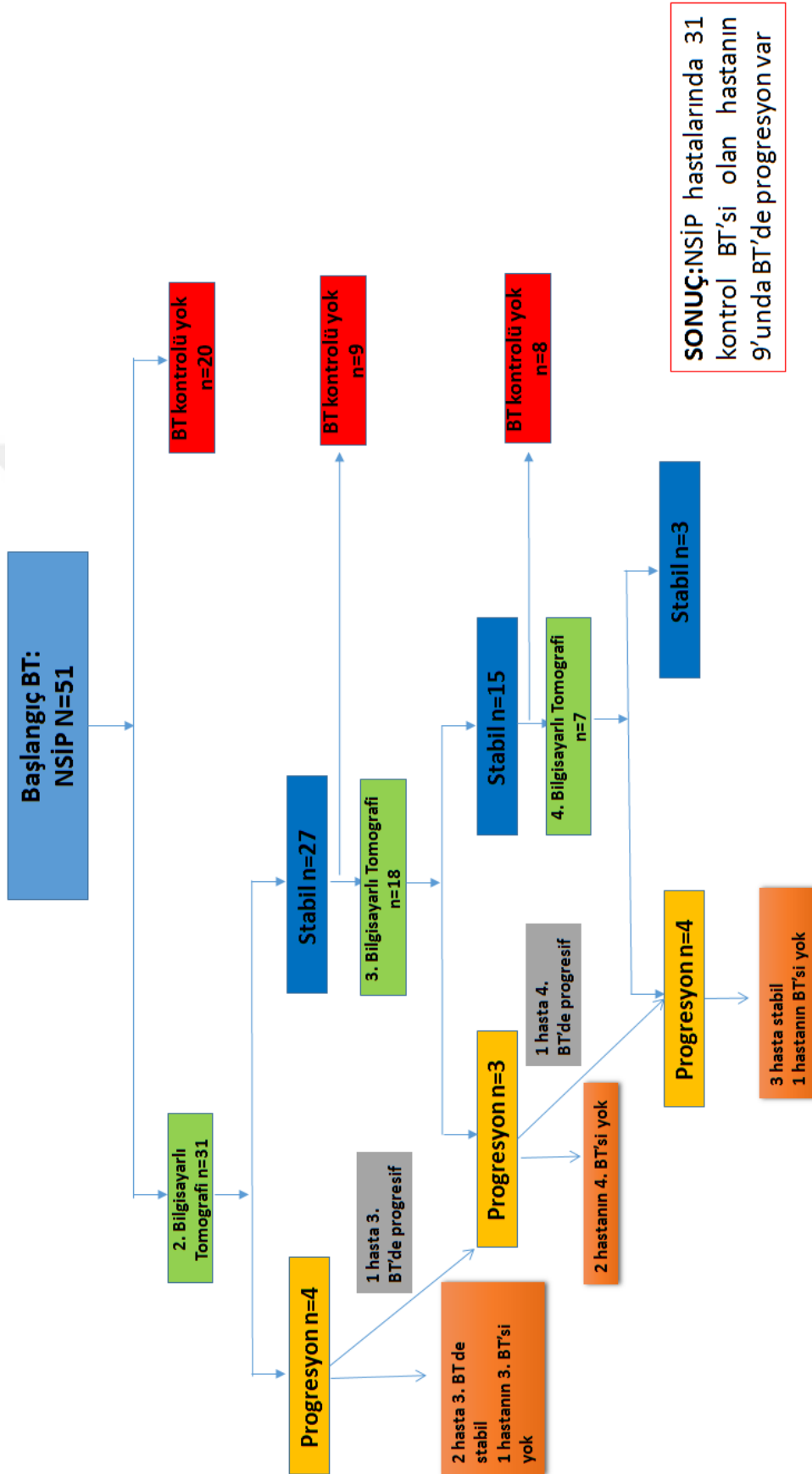
Tablo 4.3.2. Progresyona etki eden faktörler (multivariate analiz).

	p	Odds oranı	Güven aralığı
Her hangi bir BT de bal peteği olması	0,47	1,4	0,5-3,8
Akciğer Grafisinde İah İle Uyumlu Bulgu Olması	0,08	3,2	0,8-11,7
Metotreksat başlananlar	0,017	0,26	0,08-0,78
Cinsiyet	0,028	3,13	1,13-8,66

Tablo 4.3.2’de progresyona etki eden faktörlerin multivariate analizi gösterilmiştir. Cinsiyetin(erkek) progresyonu artırdığı, metotreksatın ise progresyonu önlediği saptanmıştır.



Şekil 11. UIP de BT progresyon şeması.



Şekil 12. NSIP'da progresyon şeması.

4.4 Mortaliteye göre Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 4.4.1 de mortaliteye göre klinik ve demografik özellikler gösterilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen 156 hastanın 40'ı (%25,6) ölmüştür. Tabloda ölen hastalar ölüm (+), yaşayan hastalar ise ölüm (-) grubunda gösterilmiştir. Hastalık süresi (İAH tanısı ile son vizit arası zaman) ölen popülasyonda 3,8 ($\pm 4,1$) yıl, yaşayan popülasyonda ise 4,9 ($\pm 3,5$) yıl olarak izlenmiş olup 2 grupta izlem süreleri arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,07$). RA ve İAH bağlı ölüm gerçekleşen hastalar daha ileri yaşta, RA ve akciğer tutulumu arasındaki süre daha kısadır. İAH ve RA arasındaki süre; İAH'ın RA'dan önce tanı alması, İAH'ın RA ile aynı zamanda ya da 1 yıl içinde tanı alması ve RA'ın İAH dan >1 yıl önce tanı alması şeklinde gruplandığında tabloda hasta dağılımının da gösterildiği şekilde gruplar arasında farkın olmadığı görülmektedir. Mortal seyreden hastalarda RF sıklığı açısından fark saptanmamıştır ancak RF titresi başlangıç ve takip sırasında daha yüksek olarak seyretmiştir. Öte yandan beklenmedik bir şekilde anti-CCP sıklığı ve titresi açısından da farklılık saptanmamıştır. Mortal seyreden hastalarda BMI daha düşük, sigara paket 53,5 (35,5) yıl olarak daha fazladır.

Tablo 4.4.1. Mortaliteye göre klinik ve demografik özellikler.

Klinik Bulgular	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
RA tanı yaşı [yıl] (SD)	61,4 (11,7)	53,5 (11,7)	<0,001
İAH semptom yaşı [yıl] (SD)	61,2 (14,3)	60,4 (9,8)	0,78
İAH tanı yaşı [yıl] (SD)	66(9,7)	61,6 (9,5)	0,014
İAH ve RA tanısı arasındaki süre [yıl] (SD)	3,6 (7)	7,2 (7,2)	0,008
İAH ve RA arasındaki süre			0,19
- İAH RA'dan önce tanı n (%)	8 (20)	15 (13)	
- İAH RA ile aynı zamanda ya da 1 yıl içinde n (%)	8 (20)	14 (12,1)	
- RA İAH dan >1 yıl önce tanı n (%)	24 (60)	87 (75)	
Hastalık Süresi (İAH tanısı ile son vizit arası zaman) [yıl] (SD)	3,8 (4,1)	4,9 (3,5)	0,07
Kadın Cinsiyet n (%)	27 (67,5)	81 (69,8)	0,78
BMI, (kg/m ²) (SD)	26,3 (4)	28,5 (4,9)	0,03
BMI, (kg/m ²)>25 n (%)	19 (56)	62 (n75,6)	0,03
Sigara içen n (%)	16/34 (47)	51/97 (52,5)	0,58
Sigara paket/yıl (SD)	53,5 (35,5)	35,5 (25,5)	0,03
Eğitim durumu n (%)			0,93
- eğitim yok	5/27 (8,5)	15/77 (19,5)	
- ilkokul	14/27 (52)	42/77 (54,5)	
- lise ve üzeri	8/27 (30)	20/77 (26)	
HT n (%)	18 (45)	54 (46,6)	0,86
DM n (%)	10 (25)	19 (16,4)	0,22
Osteoporoz n (%)			0,88
- osteopenik	8/20 (40)	30/66 (45,5)	
- osteoporotik	10/20 (50)	31/66 (47)	
- normal	2/20 (10)	5/66 (7,6)	
KAH n (%)	10(25)	19 (16,4)	0,22
KKY n (%)	8 (20)	5 (4,3)	0,005
Kanser n (%)	4 (10)	6 (5,2)	0,28
Disritmi n (%)	3 (7,5)	6 (5,2)	0,69
KOAH n (%)	6 (15)	12 (10,3)	0,4
Astım n (%)	2 (5)	12 (10,3)	0,52
RA dışı romatolojik hastalık n (%)	0 (0)	13 (11,2)	0,02
Hiperlipidemi n (%)	6 (15)	25 (21,6)	0,37
KBY n (%)	11/39 (28,2)	14 (12,1)	0,01
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), ml/min/1.73 m ² (SD)	77,2 (27,2)	86 (19,5)	0,07
Tiroid hastalığı n (%)			1
- hipotiroidi	4/4 (100)	18/19 (94,7)	
- hipertiroidi	0/4 (0)	1/19 (5,3)	
Hemoglobin (hb) gr/dl (SD)			
- En düşük hb	9,8 (2,1)	11,3 (1,9)	<0,001
- Tanı anı hb	12,3 (2)	12,6 (1,8)	0,46
- En son hb	11 (2)	12,8 (1,6)	<0,001
Lökosit , x10 ³ /ml(SD)			
- En yüksek değer	15930 (5228)	11030 (5396)	<0,001
- Tanı anı	10830 (4662)	8448 (4616)	0,01
- En son değer	10800 (5133)	7919 (2910)	0,002
Trombosit (%)			0,29
- Trombositopeni	11 (%27,5)	19 (%16,4)	
- Trombositoz	8 (%20)	29 (%25)	
- Normal	21 (%52,5)	68 (%58,6)	
KMD, g/cm ² (SD)			
- L1-L4	-1,4 (1,5)	-1,7 (1,4)	0,43
- Femur boyun	-2,2 (0,9)	-2 (1)	0,38

4.4.2 klinik özellikler (devam)

Klinik Bulgular	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
ANA n (%)			
Pozitiflik	12/17 (70,6)	41/59 (69,5)	0,93
> 1/160	5/17 (29,4)	23/59 (39)	0,47
> 1/320	2/17 (11,8)	17/59 (28,8)	0,21
RF n (%)			0,25
Negatif (0-20)	1/35 (3)	13/114 (11,4)	
Düşük titre pozitif (20-60)	5/35 (14,3)	20/114 (17,5)	
Yüksek titre pozitif (>60)	29/35 (83)	81/114 (81,1)	
Anti-CCP n (%)			0,13
Negatif (0-20)	1/12 (8,3)	23/74 (31,1)	
Düşük titre pozitif (20-60)	2/12 (16,7)	4/74 (5,4)	
Yüksek titre pozitif (>60)	9/12 (75)	47/74 (63,5)	
RF en yüksek değer, IU/ml (SD)	1120 (1370)	472 (768)	0,01
Anti- CCP en yüksek değer, ru/ml (SD)	336 (358)	273 (553)	0,15
Anti-CCP, ru/ml (SD)			
Tanı anı	271,5 (374)	127,2 (199,2)	0,41
En son	122,4 (122,2)	154 (179)	0,98
RF, IU/ml (SD)			
Tanı anı	1120,5 (1362)	299 (611)	<0,001
En son	834 (1053)	393,5 (622)	0,15
CRP tanı anı (SD)	6,8 (9,7)	4 (5,5)	0,02
CRP Son vizit (SD)	5 (5,3)	1,,5 (2,2)	<0,001
Sedimentasyon tanı anı, mm/sa (SD)	54 (31,5)	42 (28)	0,04
Sedimentasyon Son vizit, mm/sa (SD)	45 (28)	32 (24)	0,01

RA ve İAH arasındaki süre ile ölüm arasında bir ilişki saptanmış olmasından dolayı süre katagorize edilmiştir. Buna göre RA-İAH arasındaki süre 3 yıl ve 5 yıl şeklinde katagorize edilirse aşağıdaki verilen şekilde görülen ölüm sayılarına ulaşılmaktadır.

Tablo 4.4.3. RA-İAH arası süreye göre mortalite ilişkisi.

RA-İAH arası süre	Ölüm	p
<3 yıl	20/52 (%38,4)	0,002
>3 yıl	14/89 (%15,7)	
<5 yıl	23/64 (%36)	0,003
>5 yıl	11/77 (%22)	

RA-İAH arasında geçen zaman ne kadar kısa ise ölüm oranı o kadar fazla bulunmuştur. Bu durum ileri evre hastaların daha hızlı tanı aldığını göstermektedir.

Tablo 4.4.4. Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları.

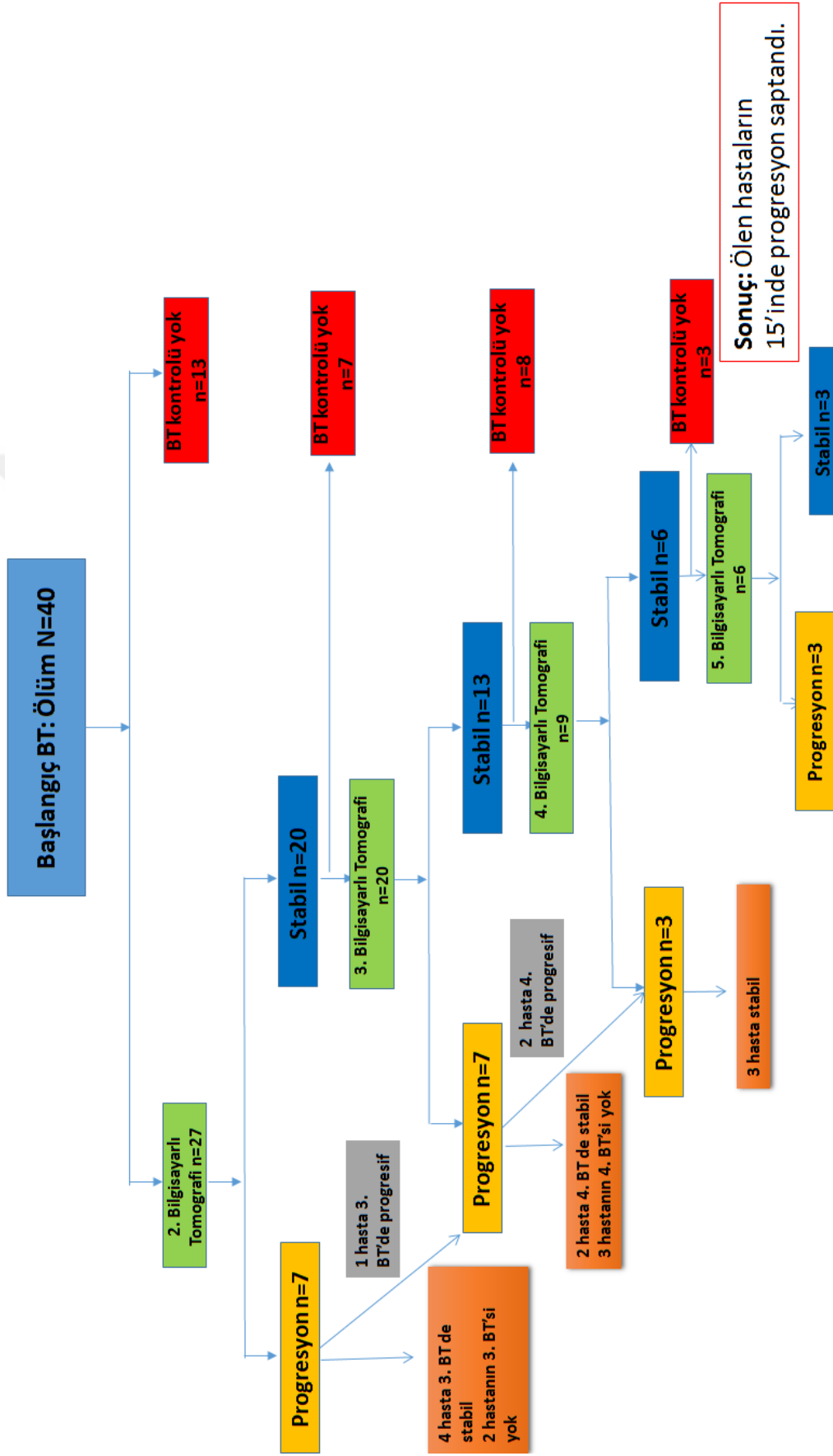
Akciğer FM ve Görüntüleme Bulguları	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
FM İAH ile uyumlu bulgu n (%)	34/37 (92)	50/98 (51)	<0,001
Akciğer grafisinde İAH ile uyumlu bulgu n (%)	25/26 (96,2)	71/102 (69,6)	0,005
Nefes Darlığı n (%)	27/35 (77,1)	31/100 (31)	<0,001
Nefes darlığı n (%)			<0,001
- Dinlenirken ND	6 (17,1)	0/100 (0)	
- Normalden az ile ND	4/35 (11,4)	3/100 (3)	
- Normal aktivite ile ND	17/35 (48,6)	28/100 (28)	
- Yok	8/35 (22,9)	69/100 (69)	
Küçük Hava Yolu Hastalığı (PEF 25-75) n (%)	10/18 (55,6)	49/70 (70)	0,24
İAH tipi n (%)			<0,001
- UIP	35 (87,5)	54 (46,6)	
- NSİP	4 (10)	47 (40,5)	
- AD	1 (2,5)	15 (13)	
BT-Buzlu Cam Görünümü n (%)	35 (87,5)	84 (72,4)	0,05
BT-Bronşiektazi n (%)	36 (90)	60 (51,7)	<0,001
BT-Retiküler Dansite n (%)	38 (95)	89 (76,7)	0,01
BT-Bal Peteği n (%)	32 (80)	42 (36,2)	<0,001
BT-İnterseptal kalınlaşma n (%)	22 (55)	31 (27)	0,001
BT'de progresyon/stabil n (%)	15/27 (55,6)	27/74 (36,5)	0,08
Plevral efüzyon n (%)	9 (22,5)	9/115 (7,8)	0,02
BT nodül n (%)	13 (32,5)	56/115 (48,7)	0,07
Plevroparankimal fibroelastosis n (%)	1 (2,5)	9/115 (7,8)	0,45

Fizik muayenede velcro ralleri duyulan, akciğer grafisinde İAH lehine bulgular saptanan, nefes darlığı olan ve nefes darlığı ciddi olan, BT'de UIP paterni olan hastalarda ve plevral efüzyonu olan hasta grubunda ölüm daha sık görülmüştür (Tablo 4.4.4). UIP lehine BT bulguları olan bal peteği görünümü, retiküler dansiteler, interseptal kalınlaşmalar ölüm olan grupta daha belirgindir. Ayrıca BT'de bronşiektazi olan hastalarda da ölüm daha sık görülmüştür. İlginç olarak ölüm ve BT'de progresyon/stabilizasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum tüm hastalarda kontrol BT'si olmaması ile ilgili olabilir.

Şekil 13'de ölen hastalarda progresyon şeması gösterilmiştir. 2. BT si olan 27 hasta vardır. Bunların 7 tanesinde progresyon izlenmiştir. 20 tanesi ilk BT ile karşılaştırıldığında stabildir. 7 progresif BT'linin 4 tanesi 3. BT sinde stabil kalmış, 2 tanesine 3. BT yapılmamış, 1 tanesi 3. BT sinde de 2. BT'ye göre progresif izlenmiştir. 20 hastaya 3. BT çekilmiştir. 7 tanesi 2. BT'ye göre progresif, 13 tanesi ise stabil

izlemiştir. Progresif olanların 2 tanesi 4. BT de stabil 2 tanesi de yine progresif olarak izlenmiş olup 3 hastaya 4. BT yapılmamıştır. 9 hastaya 4. BT yapılmıştır. 3 tane hasta 4. BT sonucuna göre progresif 6 tane hastada stabil olarak değerlendirilmiştir. 4. BT progresif olan tüm hastaların yapılan 5. BT'leri stabildir. 6 hastaya 5. BT yapılmıştır. Bunların 3 tanesi progresif 3 tanesi de stabil olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak tüm hastaların ilk ve son BT leri karşılaştırıldığında 15 hastada progresyon mevcuttur.





Şekil 13. Ölen Hastalarda Progresyon Şeması.

Tablo 4.4.5. Mortalite Durumuna Göre Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları.

Solunum Fonksiyon Testi	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
SFT yapılanlar (%)	21 (%52,5)	68 (%58,6)	0,41
FVC başlangıç volüm, lt (SD)	2,4 (1,2)	2,5 (0,6)	0,37
FVC başlangıç yüzde (SD)	85 (24,5)	81,5 (19)	0,85
FEV1 başlangıç volüm, lt (SD)	2 (1)	2 (0,5)	0,53
FEV1 başlangıç yüzde (SD)	91 (22,4)	83,7 (20,5)	0,4
FEV1/FVC başlangıç yüzde (SD)	87 (7,8)	85,2 (14,5)	0,48
FEV1/FVC başlangıç yüzde [beklenen] (SD)	112 (8,2)	105,4 (12,8)	0,18
PEF 25-75 başlangıç yüzde (SD)	104,5 (44,8)	79,3 (37,2)	0,12
DLCO başlangıç yüzde (SD)	64,3 (35)	69,3 (24,7)	0,84
DLCO/VA başlangıç yüzde (SD)	82,6 (30,7)	83 (38,2)	0,92
FVC son volüm, lt (SD)	1,7 (1)	2,5 (0,88)	0,002
FVC son yüzde (SD)	57,2 (16,7)	90,8 (22,3)	<0,001
FEV1 son volüm, lt (SD)	1,41 (0,8)	2 (0,67)	0,008
FEV1 son yüzde (SD)	60,7 (17,4)	86,5 (23,4)	0,001
FEV1/FVC son yüzde (SD)	85,8 (10)	77,6 (9,4)	0,006
FEV1/FVC son yüzde [beklenen] (SD)	113 (12,5)	101,3 (12,2)	0,003
PEF 25-75 son volüm, lt (SD)	2 (0,77)	2 (0,96)	0,79
PEF 25-75 son yüzde (SD)	76 (32)	69,1 (31,6)	0,48
DLCO son yüzde (SD)	56 (47,8)	69,1 (47,2)	1
DLCO/VA başlangıç yüzde (SD)	54 (59,3)	84,1 (14,7)	0,5

Tablo 4.4.5 de solunum fonksiyon testi ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında SFT sonuçlarına ulaşılmıştır. Mortalite durumuna göre başlangıç SFT değerleri arasında fark bulunmamaktadır. Ancak takip sırasında ölen hastalarda SFT sonuçlarında özellikle FVC, FEV1, FEV1/FVC sonuçlarında kötüleşme olduğu görülmüştür.

Herhangi bir zamanda yapılan EKO da pulmoner arter basıncı (PAB) değeri ≥ 40 olanlar ölenlerde 18 kişi (%64,3), yaşayanlarda ise 17 kişi (%36,2) saptanmış olup ölenlerde daha fazla kişide PAB değerinin yüksek olduğu bulunmuştur. ($p=0,01$) Tanı anı PAB değerine bakıldığında ise yine istatistik anlamlılığa muhtemel hasta sayısı azlığı nedeni ile ulaşılamasa da ($p=0,06$) ölenlerin daha fazlasında tanı anında PAB değerinin yüksek olduğu gözlenmektedir.

Ölen ve ölmeyen hasta gruplarında biyolojik tedavi öncesi aktivite skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.4.6 Mortalite durumuna göre hastaların kullandıkları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler

Konvansiyonel tedavi	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
Steroid başlandı mı? n (%)	39 (97,5)	112 (96,6)	1
Steroid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	36/39 (92,3)	87/112 (77,2)	0,04
Pulse steroid başlandı mı? n (%)	8/36 (22,2)	3/110 (2,7)	0,001
Pulse steroid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	2/8 (25)	0/3 (0)	1
Sükfasalazin başlandı mı? n (%)	18 (45)	70 (60,3)	0,09
Sükfasalazin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	6/18 (33,3)	20/69 (29)	0,72
Hidroksikolarakin başlandı mı? n (%)	30 (75)	101 (87,1)	0,07
Hidroksikolarakin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	25/30 (83,3)	71/98 (72,4)	0,22
Leflunomid başlandı mı? n (%)	29 (72,5)	90 (77,6)	0,51
Leflunomid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	19/29 (65,5)	58/88 (66)	0,96
Metotreksat başlandı mı? n (%)	24 (60)	95 (82)	0,005
Metotreksat son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	7/24 (29,2)	20/93 (21,5)	0,42
NSAİİ başlandı mı? n (%)	21 (52,5)	62 (53,4)	0,91
NSAİİ son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	10/21 (47,6)	52/61 (85,2)	0,001
Kolşisin başlandı mı? n (%)	11 (27,5)	49 (42,2)	0,09
Kolşisin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	6/11 (54,5)	11/46 (24)	0,06
Azotiyopürin başlandı mı? n (%)	7/37 (19)	10/113 (8,8)	0,13
Azotiyopürin son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	5/7 (71,4)	4/10 (40)	0,33
Siklofosfamid başlandı mı? n (%)	10/37 (27)	7/113 (6,7)	0,001
Siklofosfamid son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	2/10 (20)	0/7 (0)	0,48

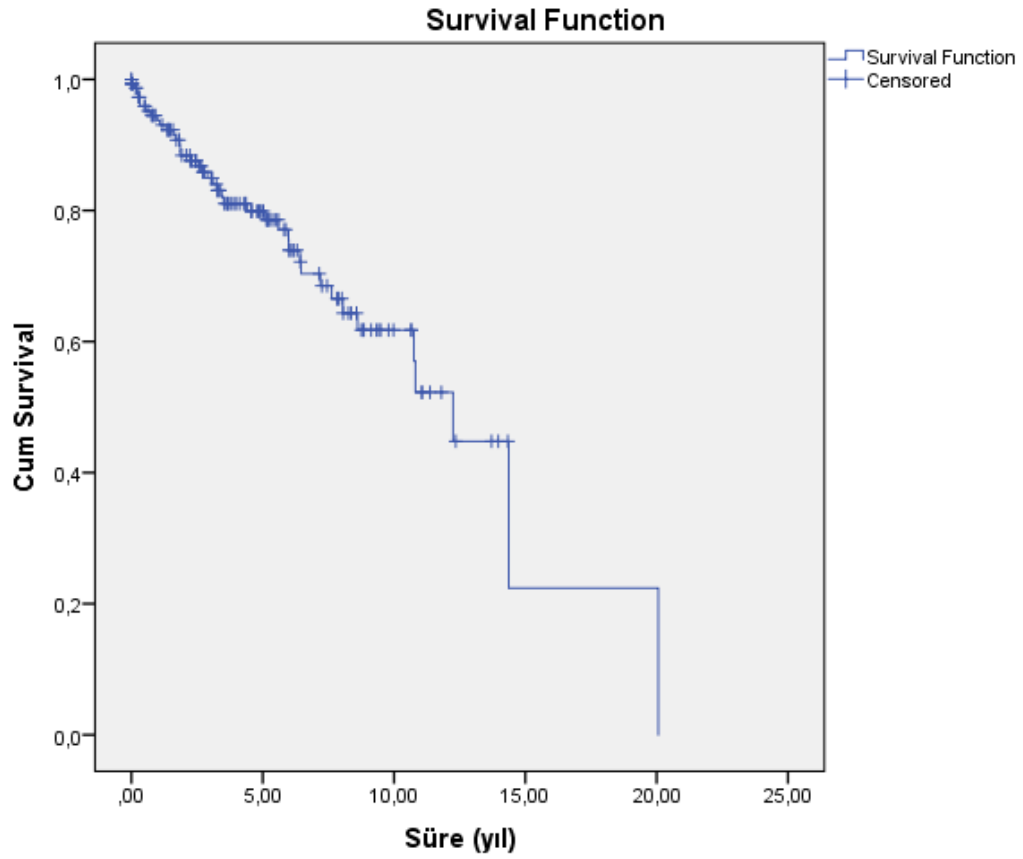
Tablo 4.4.6 da kullanılan konvansiyonel tedavilerin mortalite ile ilişkisi gösterilmektedir. Ölen hastalarda daha fazla pulse steroid ve siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Ayrıca metotreksat da daha az sıklıkta kullanmışlardır Tablo 4.4.7 de görüldüğü üzere biyolojik DMARD tedavisi kullanımları açısından farklılık bulunmamaktadır. Ancak ritüksimab tedavisi ölen hastalarda daha sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.

Tablo 4.4.7. Mortalite durumuna göre hastaların kullandıkları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler(devam)

Biyolojik Tedavi	Ölüm (+) n:40	Ölüm (-) n:116	p
Biyolojik tedavi kullanım durumu n (%)	16 (40)	53 (45,7)	0,53
Abetacept başlandı mı? n (%)	1 (2,5)	11 (9,5)	0,3
Abetacept son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	1/1 (100)	8/11 (72,7)	1
Adalimumab başlandı mı? n (%)	5 (12,5)	10 (8,6)	0,53
Adalimumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	0/5 (0)	2/10 (20)	0,52
Etanercept başlandı mı? n (%)	3 (7,5)	20 (17,2)	0,13
Etanercept son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	0/3 (0)	7/20 (35)	0,52
Golimumab başlandı mı? n (%)	0 (0)	1 (0,9)	1
Golimumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	1/1 (100)	-
İnfliksimab başlandı mı? n (%)	0 (0)	5 (4,3)	0,32
İnfliksimab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	1/5 (20)	-
Ritüksimab başlandı mı? n (%)	14 (35)	24 (20,7)	0,06
Ritüksimab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	11/14 (78,6)	18 (75)	1
Sertolizumab pegol başlandı mı? n (%)	0 (0)	2 (1,7)	1
Sertolizumab pegol son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	1/2 (50)	-
Tocilizumab başlandı mı? n (%)	0 (0)	5 (4,3)	0,32
Tocilizumab son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	3/5 (60)	-
Tofasitinib başlandı mı? n (%)	0 (0)	4 (3,4)	0,57
Tofasitinib son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	4/4 (100)	-
Anti TNF başlandı mı? n (%)	6 (15)	32 (27,6)	0,11
Anti TNF son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	0/6 (0)	11/32 (34,4)	0,15
Diğer biyolojik başlandı mı? n (%)	0 (0)	9 (7,8)	0,11
Diğer biyolojik son vizitte halen kullanıyor mu? n (%)	-	7/9 (77,8)	-

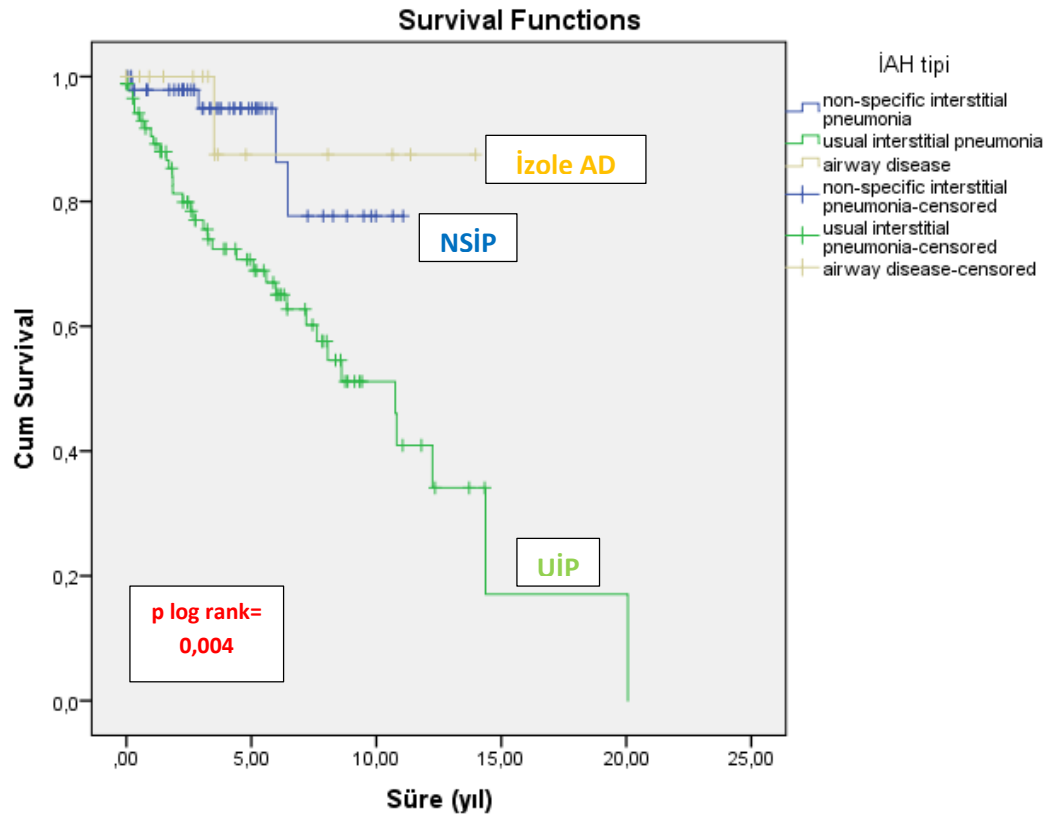
4.5 Survival Analizi

2010 sonrası Hacettepe Romatoloji kliniğine başvuran RA-İAH tanılı 156 hastan 40 (%25,6) tanesi izlem süresi içerisinde ölmüştür. Ortalama sağ kalım 11,2 (1,2) yıl [8,9-13,6] olmuştur. Median sağ kalım süresi ise 12,2 [8,1-16,2] yıldır. Aşağıdaki şekilde genel sağ kalım için kaplan-maier grafiği gösterilmiştir.



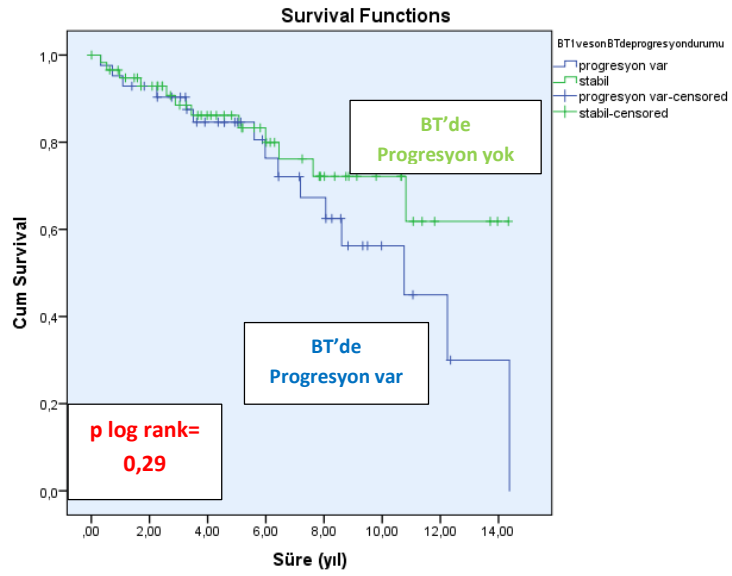
Şekil 14. İAH da genel sağ kalım grafiği.

İAH tipine göre sağ kalım analizi yapıldığında NSİP için ortalama sağ kalım 9,7 (0,6) yıl, UİP için 9,7 (1,1) yıl, AD için 12,6 (1,2) yıl saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık log rank analizi ile yapıldığında $p: 0,004$ saptanmıştır. Alt analizlerde UİP-NSİP ($p= 0,005$), UİP-AD ($p=0,05$) ve NSİP-AD ($p=0,8$) saptanmış olup mortalitenin gruplar arasında farklı olmasından UİP alt tipinin daha fazla mortal seyretmesi ile sorumlu olduğu görülmüştür. Aşağıda survival tablosu verilmiştir.



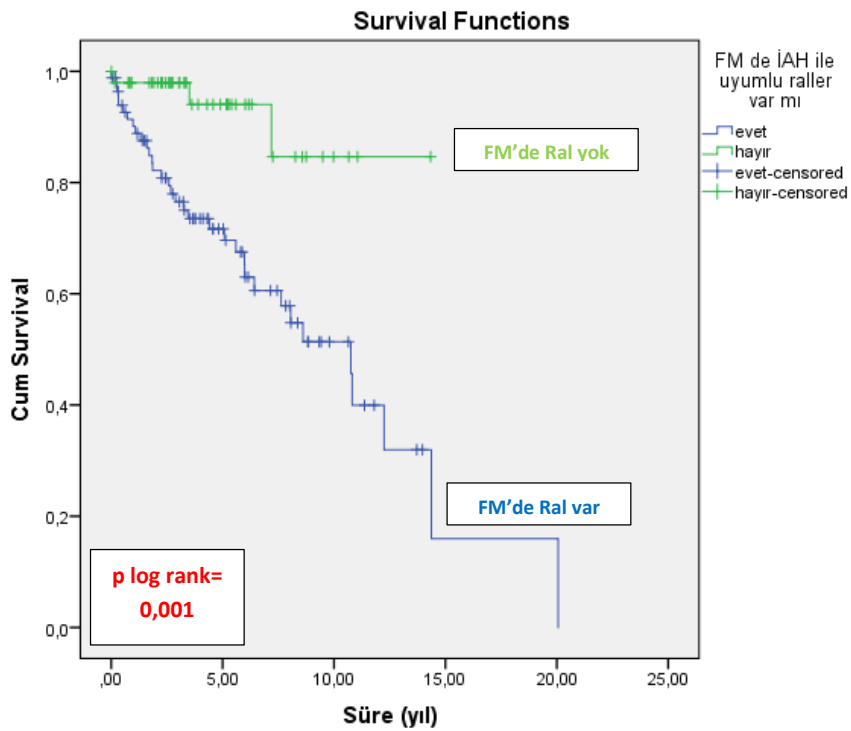
Şekil 15. İAH alt tiplerine göre sağ kalım grafiği.

Birinci BT ve takipteki son BT arasında progresyon olup olmamasına bağlı sağ kalım analizinde ise progresyon olan grupta ortalama sağ kalım 9,6 (0,9) yıl, stabil grupta ise 10,4 (0,6) yıl saptanmış olup 2 grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark ($p=0,29$) bulunmamaktadır.(Şekil 16. Progresyona göre sağ kalım grafiği.)

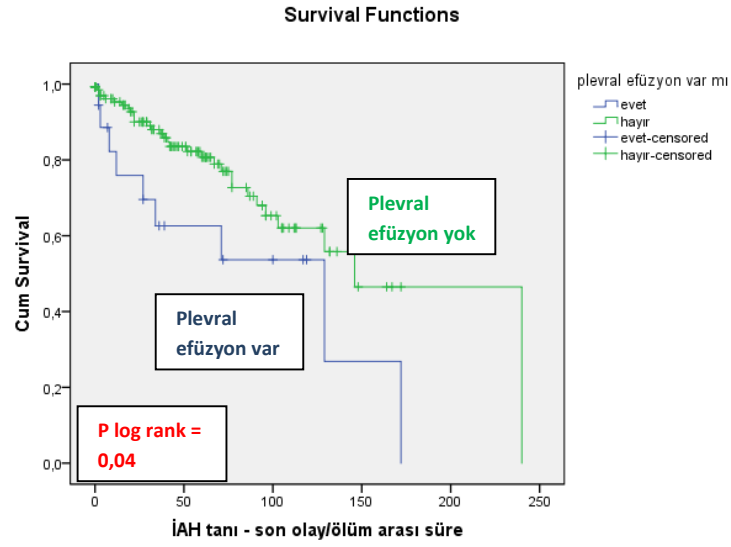


Şekil 16. Progresyona göre sağ kalım grafiği.

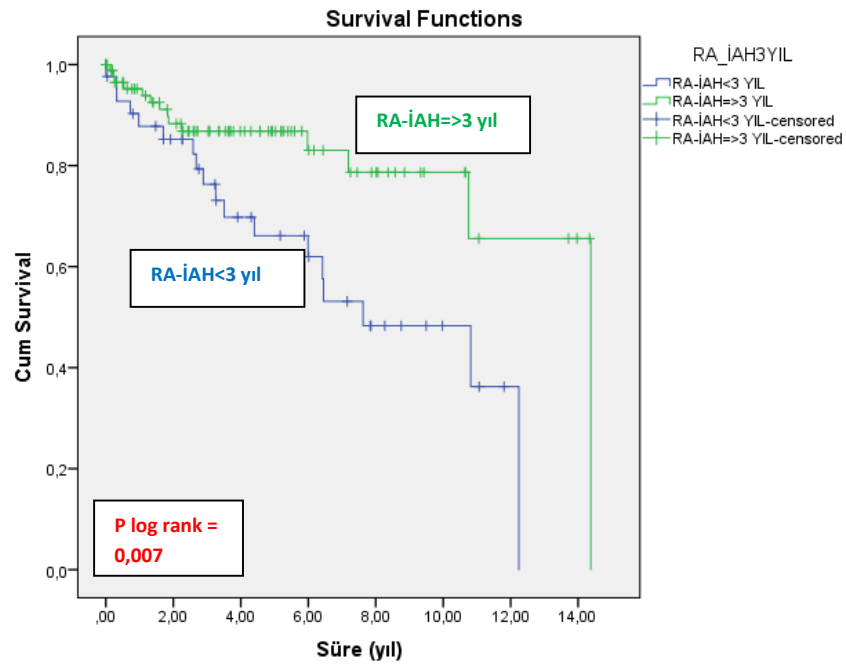
Fizik muayenede ral duyulup duyulmamasına göre sağ kalım analizine bakıldığında ral duyulanlarda ortalama sağ kalım 9,6 (1,1) yıl, duyulmayanlarda 12,9 (0,8) yıl saptanmıştır. Fizik muayenede pozitif bulgu (ral) sağ kalım üzerinde önemli bir olumsuz faktördür. ($p=0,001$) Aşağıda sağ kalım grafiği gösterilmiştir.

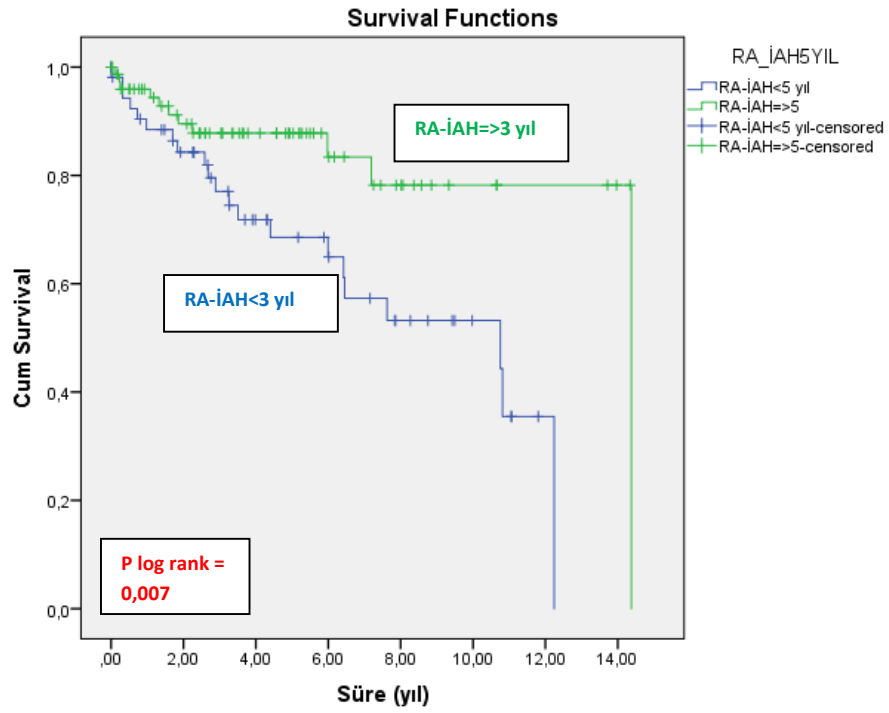


Şekil 17. FM'de İAH ile uyumlu ral olup olmasına bağlı sağ kalım grafiği.



Plevral efüzyon olan grupta anlamlı derecede daha fazla ölüm saptanmıştır.





Şekil 20. RA-İAH arası 5 yıla göre katagorize edildiğinde sağ kalım analizi

RA-İAH arası < 3 yıl ortalama sağ kalım 7,6 (0,8) yıl, RA-İAH arası ≥ 3 yıl ortalama sağ kalım 11,5 (0,77) yıl saptanmıştır. (Şekil 19) RA-İAH arası < 5 yıl ortalama sağ kalım 7,9 (0,73) yıl, RA-İAH arası ≥ 5 yıl ortalama sağ kalım 12 (0,74) yıl saptanmıştır. (Şekil 20)

Tablo 4.5.1. Çeşitli Faktörlere göre sağ kalım analiz sonuçları.

	Ortalama sağ kalım süresi (yıl) [SH]	Güven aralığı	Log rank (p)
Her hangi bir BT de buzlu cam			0,07
- Var	9,6 (0,6)	8,4-10,9	
- Yok	14,8 (2,5)	9,8-19,7	
Her hangi bir BT de bronşiektazi			0,005
- Var	10,1 (1,2)	7,9-12,5	
- Yok	9,1 (0,4)	8,3-9,9	
Her hangi bir BT de retiküler dansite			0,05
- Var	10,6 (1,2)	8,4-12,9	
- Yok	12,7 (0,8)	11,1-14,4	
Her hangi bir BT de bal peteği			<0,001
- Var	9,1 (1,1)	6,8-11,4	
- Yok	12 (0,6)	8,9-13,6	
Her hangi bir BT de interlobüler septal kalınlaşma			0,008
- Var	9,3 (1,5)	6,3-12,2	
- Yok	11,3 (0,6)	10-12,6	
PAB herhangi bir zaman			0,04
- < 40	11 (1)	9-13	
- ≥ 40	8,4 (1,6)	5,2-11,6	
Nefes Darlığı			<0,001
- Var	17,8 (0,8)	16,1-19,5	
- Yok	7,7 (0,8)	6,1-9,3	
Plevral Efüzyon			0,04
- Var	7,7 (1,6)	4,5-11	
- Yok	12,9 (1,2)	10,6-15,2	
KBY			0,05
- Var	9,1 (2,2)	4,8-13,5	
- Yok	10,5 (0,6)	9,3-11,8	
Steroide halen devam durumu			0,01
- Var	9,5 (0,6)	8,2-10,7	
- Yok	18,6 (1,2)	16,2-21	
Metoreksat kullandı mı?			0,05
- Evet	11 (0,6)	9,7-12,2	
- Hayır	8,8 (1,5)	5,9-11,8	
Pulse steroid kullandı mı?			0,06
- Evet	7,7 (1,6)	4,5-11	
- Hayır	13,3 (1,1)	11,1-15,5	
Biyolojik tedavi kullandı mı?			0,9
- Evet	9,5 (0,8)	7,9-11,3	
- Hayır	11,5 (1,4)	8,6-14,3	
Ritüksimab kullandı mı?			0,08
- Evet	8,2 (1)	6,3-10,2	
- Hayır	12,1 (1,4)	9,3-15	

SH: standart hata

Tablo 4.5.1’de çeşitli faktörlere göre sağ kalım analiz sonuçları gösterilmiştir. Tomografide bal peteği, bronşektazi ve interlobüler septal kalınlaşma saptanması özellikle azalmış sağ kalım ile ilişkili görünmektedir. Artmış pulmoner arter basıncı sağ kalımı anlamlı şekilde azaltmaktadır. Plevral efüzyon ve nefes darlığının olması, komorbid hastalık olarak KBY’nin eşlik etmesi yine sağ kalımı azaltan faktörlerdir. Steroide halen devam eden hastalarda sağ kalım yılının daha az olduğu bu hastaların daha aktif ve ileri evre hastalıklarının bulunmasına bağlanmıştır. Pulse steroid ve ritüksimab kullanan hastalarda daha az sağ kalım yılı saptanmakla beraber muhtemel hasta sayısı azlığı nedeni ile istatistik anlamlılık sınırında bir fark bulunmuştur. Biyolojik tedavi almakla sağ kalım süresi arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

4.6 Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Multivariate Analizi

Univariate analizde mortalite üzerinde anlamlı çıkan BMI<25, UİP olup olmaması, anemi, İAH-RA arasının 3 yıldan küçük olması, plevral efüzyon varlığı ve metotreksat kullanımı ile anlamlı olmasa da cinsiyetin mortalite üzerine tahmini rölatif riskini hesaplamak için logistik regresyon analizi kullanılarak modelleme yapılmıştır. Aşağıdaki tabloda analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.6.1. Multivariate analiz sonuçları.

	p	Odds oranı	Güven aralığı
Cinsiyet	0,79	1,18	0,32-4,26
BMI < 25	0,16	2,49	0,68-9
UİP varlığı	0,001	10,3	2,46-43,4
Anemi	0,63	0,68	0,14-3,2
İAH-RA arası < 3 yıl	0,019	4,34	1,27-14,8
Plevral efüzyon varlığı	0,003	14,4	2,46-84,6
Metotreksat Kullanımı	0,44	2	0,33-11,9

Tablo 4.6.1 de gösterildiği şekilde İAH-RA arasının 3 yıldan kısa olması mortaliteyi 4,3 kat, UİP varlığı 10,3 kat ve plevral efüzyon bulunması 14,4 kat artırmaktadır.

5 TARTIŞMA

Romatoid Artrit eklem dışı organ tutulumu ile seyreden kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Romatoid artrit (RA) prevalansı yaklaşık toplumda %0,2-1'dir.(1) Genel olarak RA hastalarının yaşam boyu %5-10'unda klinik önemli İAH geliştirme riski mevcuttur.(4, 95) Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi romatoloji bölümünde 2010-2018 yılları arası takip edilen RA-İAH hastalarında İAH tipleri, klinik özellikleri, komorbitide, prognoz ve mortalite özellikleri incelenmiştir.

2010-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi romatoloji bölümüne yaklaşık 7000 RA hastası girişi yapılmıştır. Bunlardan 822 (%11,8) hastaya toraks BT yapılmış olup 156 (%19) hastada İAH saptanmıştır. Buna göre 2010-2018 yılları arasında RA ile takip edilen hastaların 156/7000 (%2,3)'ünde BT görüntülemesine göre akciğer tutulumu vardır. Fakat asemptomatik hastalar ve BT çekilmeyen hastalar bu oranın dışındadır. 2017 yılında Hyldgaard C. ve arkadaşları tarafından yayınlanan Danimarka kohort çalışmasında 2004-2012 yılları arasında tanı alan 31.333 hasta alınmış, bunların 679'unda (%2,2) RA-İAH tespit edilmiştir.(4) Dam K. ve arkadaşları tarafından Kore de yapılan 3555 RA hastasından 64'ünde (%1,8) İAH saptanmıştır. Fakat bu çalışmada sadece 244 hastanın BT yapılmış olup, BT'si olanların 24 (%9,8) İAH vardır. 40 hastanın direk grafi ile tanı aldığı bildirilmiştir.(96) Kakutani T. ve arkadaşları tarafından yapılan 2009-2014 yılları arasında takip edilen 2702 RA hastasının 968'ine (%35,8) YÇBT yapılmış olup bunların 261 (%27)'sine İAH tanısı konduğu bildirilmiştir.(97) 2017 de yayınlanan Beijing üniversitesinde (Çin) Yongfeng Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2008-2013 yılları arasında takip ettikleri 550 RA hastasına YÇBT yapılmış. 237 (%43,1) hastada RA-İAH saptanmış.(98) Çalışmalar arasında İAH sıklığının bu kadar farklı bulunma nedeni hastalık tanımından ve kullanılan tanı metodundan kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da BT yapılan hastalar genelde semptomatik ya da muayenede ve akciğer grafisinde saptanan anormallikler sonrası çekilen hastalardan oluşmaktaydı. Muhtemelen randomize seçilecek bir hasta grubuna BT yapılmış olsaydı İAH oranı yüksek saptanacaktı.

2014 yılında Clive A. Kelly ve arkadaşlarının yayınladığı 1998-2012 yılları arasında İngilterede 6 merkezden RA ve İAH'larının bilgilerini yayınlamışlardır. Bu çalışmada RA-İAH tanı yaşı ortalaması 64 (42-83), RA tanı yaşı 56 (23-76), RA-İAH arası süre 9 yıl bildirilmiştir (15). 2017 yılında Mayo klinikten Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşları tarafından 1998-2015 yılları arasında 181 hastanın dahil olduğu çalışmada RA-İAH tanı yaşı ortalaması 67,4 (9,9), RA tanı yaşı 58,5 (13,5), RA-İAH arası süre 4,9 yıl olarak bildirilmiştir.(99) Bizim çalışmamızda ise İAH tanı yaşı, RA tanı yaşı ve RA-İAH arasındaki süre sırasıyla 62,7 (9,7), 55,5 (12,1) ve 6,3 (7,3) yıl saptanmış olup literatür ile benzerdir. Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının çalışmasında İAH median takip süresi 3,1 yıl iken bizim çalışmamızda 4,5 yıldır. Diğer klinik ve demografik özellikler literatür ile benzerdi.(15, 98, 99)

Çalışmamızda İAH paternleri UIP 89 (%57), NSİP 51 (%33) ve havayolu hastalığı (AD) 16 (%10) saptanmıştır. Nobuyuki T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 63 İAH hastası BT ile incelenmiş olup UIP 26 (%41), NSİP 19 (%30), bronşiolitis 11 (%17,4) ve organize pnömoni 5 (%8) bildirilmiştir.(65) Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 181 hastanın 98 (%54)'ü UIP, 73 (%40)'ı NSİP, 10 (%6)'sı organize pnömoni olarak bildirilmiştir.(99) Qiang F., Zulma X., Clive A. Kelly ve arkadaşlarının çalışmasında da oranlar benzerdir. (15, 100, 101) Bizim çalışmamızda da literatürdeki gibi UIP ve NSİP major iki İAH tipidir. Milene C.K ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 96 RA hastası HRCT ile taranmış olup bunlardan 16 (%16,7) hastada İAH, 25 (%26) hastada bronşektazi, 27 (%28,1) hastada bronşial duvar kalınlaşması saptanmış; bronşektazi ve bronş duvar kalınlaşması havayolu hastalığı başlığında toplanarak sıklığı %38,5 olarak bildirilmiştir.(102) Martine R.J. tarafından yapılan ve akciğer patolojisinden şüphelenilen 77 RA hastasının YÇBT'si sonucunda 23 (%30) hastada bronşektazi ya da bronşiolektazi bildirilmiş.(103) Yine Mori S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 356 HLA DR β 1 bakılmış RA hastasına YÇBT yapılmış olup 24 (%6,7) İAH, 30 (%8,4) airway disease bildirilmiştir.(104) Bizim çalışmamızda ise akciğer bulgusundan şüphelenilen hastalara BT yapılmış olup bronşiolit saptanmamış, sadece bronşektazi saptananlar AD grubunda sınıflandırılmıştır. Literatürdeki oranların farklı olması çalışmalarda AD başlığına

alınan antitelerin birbirinden farklı olmasına bağlanmıştır. Diğer taraftan UIP ve NSİP paterni olan hastaların %61'inde bronşektaziler mevcuttur. Bu durum RA hastalarında akciğer tutulumunda havayolu hastalığının çok önemli olduğunu göstermektedir. Tüm hastaların %16'sında ise sadece izole havayolu hastalığı bulunmaktadır.

Çalışmamızda %14,7 hastanın İAH tanısı RA tanısından önceydi. Literatüre baktığımızda Hyldgaard C. Ve arkadaşları tarafından yayınlanan Danimarka kohortunda hastaların %14'ünde RA tanısında 1-5 yıl önce İAH saptandığı bildirilmiş.(4) Yongfeng Z. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 237 RA-İAH hastasının %13,5'ine RA tanısı almadan İAH tanısı konduğu bildirilmiştir.(98) Hastaların bir kısmının RA'dan önce tanı alması nedeni ile göğüs hastalıkları kliniğine yeni tanı İAH ile başvuran hastaların her vizitlerinde mutlaka RA açısından da sorgulanmaları gerekmektedir. Bu aşamada romatolog-göğüs hastalıkları hekimi iletişiminin iyi olması gerekir. Çalışmamızda RA'dan önce İAH tanısı alan hastalar hariç tutulduğunda RA-İAH arasında geçen zaman ne kadar kısa ise ölüm oranı o kadar fazla bulunmuştur. Ölümlerin %58,5'i ilk 3 yıl içinde, %67,6'sı ilk 5 yıl içinde olmuştur. Bu durum ileri evre hastaların daha hızlı tanı aldığını ve daha mortal olduğunu göstermektedir. Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının çalışmasında İAH tanısı sonrası ilk 3 yılda ölen hasta oranı %41,6; Danimarka kohortunda 5 yıllık mortalite %39, 10 yıllık mortalite %60 olarak bildirilmiştir.(4, 99)

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunda RF ve anti CCP pozitifliği saptanmıştır. Fakat İAH grupları arasında pozitiflik açısından fark yoktur. Bununla beraber UIP paternin de RF titresi anlamlı olarak diğer tiplerden yüksektir($p=0,006$). Zulma X. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UIP de RF titresi 385 IU/ml, NSİP da 52 IU/ml bulunmuş olup aralarındaki fark anlamlı saptanmıştır($p=0,001$). (100) Chen J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İAH hastaları İAH dışlanamayan, hafif orta İAH ve ileri İAH olarak 3 gruba ayrılmış ve RF titreleri sırasıyla 221 (220), 390 (765), 439 (519) IU/ml saptanmış olup bu artış anlamlı olarak bildirilmiştir.(105) Kakutani T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İAH da RF ve CCP pozitifliği oranı sırasıyla %94,6, %93,2 saptanmış olup İAH olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir.(97)

Yine Mori S., Yuzaiful Y., Yufeng Yin ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer oranlar vardır.(104, 106, 107) Jorge A. Zamora-Legoff ve ark. ise UIP de RF pozitifliğini %84, anti CCP pozitifliğini %77 saptamış NSİP ile belirgin fark izlememişlerdir.(99) Sonuç olarak RA ve akciğer tutulumu olan hastalarımızda özellikle belirgin sıklıkta ve yüksek titrede romatoid faktör pozitifliği bulunmaktadır.

Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında fizik muayene bulgusu, yaklaşık yarısında da sorgulamada nefes darlığı saptanmış olup RA-İAH saptama da öykü ve muayenin vazgeçilmez iki unsur olduğu görülmüştür. Yongfeng Z. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA-İAH hastalarının %41'inde respiratuar semptom ve ral bildirilmiştir.(98) Alberto R. ve ark. yaptığı çalışmada ise öksürük %66, balgam %21, nefes darlığı %40,4 ve fizik muayenede bilateral inspiratuar/ekspiratuar ral %70,2 bildirilmiştir.(108) Çalışmamızda UIP paterninde anlamlı olarak diğer iki paterne göre fizik muayene, semptom ve akciğer radyografisinde patoloji saptanması daha fazla bulunmuştur. Saoussen HZ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 RA hastasına YÇBT yapılmış olup hastalara hem de direk grafi çekilmiştir. Direk grafide %16 hastada İAH ile uyumlu bulgu, %12 hastada bronşial anormallik saptanırken YÇBT de İAH %28, bronşektazi %18,7 bildirilmiştir.(109) Dawson J.K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BT romatoid artritte fibrozan alveolit (BT görünümü retiküler patern, buzlu cam) saptanan hastaların yalnızca %14'ünde direk grafide bulgu saptamışlar fakat %54 hastanın muayenesinde bilateral ral bildirmişlerdir.(110) Direk grafide ve özellikle NSİP paterninde bahsedilen kısıtlılıklar nedeni ile tanı koymak için şüphelenilen hastalarda YÇBT yapılması önemlidir. Sonuç olarak romatoid artrit hastasını değerlendirirken her hastanın her muayenesinde akciğer rallerinin dinlenmesi, akciğer grafisinin düzenli aralıklarla çekilmesi, nefes darlığının sorgulamasının yapılması gerekmektedir. Buna rağmen RA ve akciğer tutulumu olabilir. Klinisyenin yüksek şüphe altında daha ilerir inceleme yapması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda tüm hastaların %61,5'inde bronşektazi saptanmış olup bu literatür verilerinden yüksektir. Bronşektazi en sık UIP (%75) ve AD (%81) alt tiplerinde

saptanmıştır. Literatürde ise RA hasta örneklemelerine yapılan YÇBT de bronşektazi oranı %11,5-%49 arasında bildirilmiştir.(98, 102-104, 109, 111-113) Bizim çalışma popülasyonumuzun BT de bulgusu olanlardan oluşması bronşektazinin fazla saptanmasına neden olmuş olabilir. Mori S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bronşektazi 2 UİP hastasının 2'sinde, 11 NSİP hastasının 5 (%44,4)'ünde, 10 bronşiolit hastanın 8 (%80)'ninde bildirilmiştir.(113) Bu oranlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bundan dolayı BT görüntüsünde bronşektazinin tipinin (traksiyon vs silindirik) dikkatli irdelenmesi UİP ve AD alt tiplmesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın öykülerinde %11,5'nin KOAH, % 9'unun astım ile izlendiği öğrenilmiştir. Daugados M. ve arkadaşlarının yaptığı 17 ülkeden toplanan 3920 RA hastasının komorbiditeler açısından kesitsel izlendiği çalışmada astım %6,6, KOAH %3,5 saptanmıştır.(114) Bizim hastalarımızın seçilmiş bir hasta grubu olması astım ve KOAH yüzdesinin fazla olması nedeni olabilir. Solunum fonksiyon testi yapılan hastaların %67'sinde AD de ise %90 oranında küçük hava yolu hastalığı izlenmiştir. Mori. S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YÇBT yapılan 189 RA hastası incelendiğinde %30,3'ünde küçük hava yolu hastalığı saptanmıştır.(115) Bir çok çalışmada RA hastalarında küçük hava yolu obstriksiyonu bakılmış olup oran %8-%65 arasında izlenmektedir.(116, 117) Bu varyasyon, küçük hava yolu hastalığını değerlendirmek için farklı çalışmalarda kullanılan farklı kriterlerle ve incelenen hasta popülasyonlarındaki varyasyonla açıklanabilir. Ne yazık ki havayolu hastalığı olan tüm hastalarda solunum fonsiyon testlerinin başlangıç ve takip değelerdirmesi elimizde bulunmamaktadır. Bu bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesidir.

Çalışmamızda 10 (%6,4) hastada Pleuoparankimal fibroelastosis (PPFE) saptanmıştır. Literatürde Enomoto Y. ve arkadaşlarının yaptığı 113 bağ dokusu ilişkili İAH hastasının dahil edildiği çalışmada 21 (%19) hastada PPFE saptanmış olup sistemik sklerozun (6/14) % 43'ünde, sjögrenin (4/14) %29'unda ve RA'nın (2/31) %6'sında bildirilmiştir.(94) Bizim çalışmamız da RA açısından literatüre ek katkıda bulunmuştur.

Sentetik DMARD olarak leflunamid ve hidroksiklorakin devamlılığı mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzun hayatları boyunca metotreksat kullanım oranları %76,3

saptanmış olup son vizitteki değerlendirilmelerinde devam oranı %23,1'e gerilemiştir. Bu veri hastalarımızın büyük bölümünde İAH tanısı sonrası metotreksatın kesildiği, alternatif olarak leflunomid ile devam edildiğini göstermektedir. Aynı zamanda kliniğimizde RA hastalarında metotreksat kullanımının %90 olduğu göz önüne alındığında İAH'larda hem metotreksatın başlanması hem de tedavi devamının belirgin olarak az olduğu görülmüştür. İAH tanısı sonrası metotreksattan kaçınma nedeni olarak yapılan çalışmalarda altta yatan akciğer patolojisi olanlarda olmayanlara göre kıyalandığında %48'e %7,4 gibi ilaca bağlı pnömonit gelişimi gösterilebilir.(118) NSİP alt tipinde UIP'e göre anlamlı olarak daha fazla metotreksat kullanımı mevcuttur.(p=0,001) Hastalarımızda siklofosfamidin ve azatiyopürinin de %11,3'lük hasta popülasyonunda kullanıldığı saptanmıştır. Hastalarımızın %7,4'lük kısmına pulse steroid verilmiş olup verilen hastaların çoğunluğu UIP alt tipindedir. Kakutani T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2702 RA hastasında metotreksat ve steroid kullanımı sırasıyla %64,4, %60; İAH grubunda %44,4, %77,8; İAH olmayan grupta ise %66,5, %58,1 saptanmış olup İAH grubunda metotreksat kullanımı anlamlı olarak az (p<0,001), steroid kullanımı anlamlı olarak (p<0,001) fazla saptanmıştır. Metotreksat açısından UIP (%33,3)-UIP olmayan (%54) grup karşılaştırılmış UIP de anlamlı olarak daha az (p=0,001)metotreksat kullanımı bildirilmiştir.(97) Dam K. ve arkadaşlarının da İAH grubunda İAH olmayanlara göre daha fazla steroid, sülfasalazin, hidroksiklorakin ve daha az metotreksat kullanıldığını, leflunamid kullanımının iki grup arasında benzer olduğunu bildirmişlerdir. (96) Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının İAH hastalarının genel olarak %51'inin steroid, %69 metotreksat, %28'inin leflunomid, %43'nün azatiyopürin, %7'sinin siklofosfamid kullandığını; ilaç dağılımının İAH tipleri arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir.(99) Siklofosfamidin özellikle UIP paterninde kullanımı ile ilgili sınırlı da olsa çalışmalar vardır.(119) Yine siklofosfamid kullanımının sağ kalım üzerine olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışma vardır.(101)

Kliniğimiz HÜR-BİO veri kayıt sisteminde RA hastalarında biyolojik tedavi kullanım oranı %20-25 civarındadır. Çalışmamızda ise RA-İAH hastalarının ise biyolojik tedavi kullanım oranı %44,2 saptanmıştır. Biyolojik tedavilerin birbiri ile değişim oranı

ise HÜR-BİO kayıt sisteminde bulunan hastalar ile benzerdir. Çalışmamıza dahil olan RA-İAH hasta grubunda ilk başlanan biyolojik ajanlar ritüksimab ve anti-TNF grubu olmuştur. Özellikle takip döneminde ise ritüksimab tercihi daha fazla olmuştur. Hastanın hayatının bir döneminde ritüksimab alma oranı %24,4 saptanmıştır. Hastanemizin HÜR-BİO kayıt sisteminde RA hastaları arasında ise en azından bir kez ritüksimab kullanma oranı %22,1'dir.(120) Yusof Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 700 ritüksimab alan hastanın 56 tanesinde İAH mevcut olup tedavi sonrasında 44 hastanın BT görüntülemesini yapmışlar. Ritüksimab sonrası 44 hastanın 7 (%16)'sında radyolojik iyileşme, 23 (%52)'sinde radyolojik stabil kalma, 14 (%32)'sinde ise progresyon bildirmişlerdir.(107)

Çalışmamızda hastaların üçte ikisinin kontrol BT'si vardı. İAH nedeni ile ortalama takip süresi 53,8 (46,8-60,9) aydı. Hastalarımızın %40'ında progresyon saptandı. Yapılan univariate analizde progresyon açısından anlamlı sağlanan faktörler olan cinsiyet, muayenede İAH bulgusu, bal peteği görünümü ve metotreksat kullanımının multivariate analizi sonrası cinsiyetin progresyonu 3,1 kat artırdığı, metotreksatın ise progresyonu azalttığı saptanmıştır. Gochuico B.R. ve arkadaşlarının yaptığı 64 hastanın 21 (%33) İAH saptandığı çalışmada RA-İAH olan grupta daha fazla ral saptamışlar. Aynı zamanda 21 İAH hastalarının 12 (%57)'sinde progresyon saptanmış olup progresyon olan grupta metotreksat kullanımının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.(57) Carrol G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol gruplarına göre metotreksata bağlı pnömonit görülen hastalarda daha kısa ilaç kullanım süresi ve altta yatan akciğer patolojisi olması bildirilmiş fakat fark istatistik anlamlı düzeyde değilmiş.(121) Dawson J.K. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BT de %34 progresyon bildirilmiş olup progresyon olan grupta anlamlı olarak daha fazla ral ve daha yaygın akciğer tutulumu bildirilmiş.(122) Song ve arkadaşlarının çalışmasında 84 RA ÜİP hastasının üçte biri progresse olmuş, yaş FCV ve DLCO progresyonun prediktörleri olarak bildirilmiştir.(123) Quiang F. ve arkadaşlarının yaptığı 266 RA-İAH hastasının olduğu çalışmada İAH'lar progresyon olan ve olmayan şeklinde gruplandıklarında progresyon olan grupta anlamlı olarak daha yüksek ÜİP paterni saptanmıştır. Metotreksat kullanımı progresyon grubunda

daha az bildirilmiştir.(101) Progresyon konusunda metotreksat haricindeki diğer verilerimiz literatür ile uyumlu iken çalışmamızda metotreksatın progresyon üzerine olumlu etkisi saptanmıştır. Kiely P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metotreksat kullanımının RA-İAH gelişmesini artırmadığı aksine İAH öncesi metotreksat kullananlarda İAH gelişimini geciktirdiği bildirilmiştir.(124)

Çalışmamızda ölüm oranı %25,6 olup İAH ve RA tanı yaşı ölen hasta grubunda yaşayanlara göre anlamlı olarak daha ileri, ölen hastalarda İAH takip süresi daha kısadır. Ölüm oranı UIP de daha fazladır. ($p<0,001$) 5 yıllık survival oranımız %78, median survival süresi ise 12,1 yıl saptanmıştır. RA İAH arasında geçen zaman <5 yıl ise ölüm oranı daha fazladır. Bu da ileri evre hastaların daha erken tanı alması ve prognozlarının kötü olmasını göstermektedir. Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık survival oranı %57,9 ve İAH tipleri arasında mortalite açısından fark bildirilmemiştir.(99) Bongartz ve arkadaşlarının çalışmasında ise İAH tanısı sonrası RA hastalarının ortalama sağkalımı 2,6 yıl, Solomon J.J. ve arkadaşlarının çalışmasında 10,3 yıl bildirilmiştir. (125, 126) Nannini C.'nin bildiriminde ise ortalama survival 3,5 yıldır.(127) Clive A.K. ve arkadaşlarının çalışmasında ise 159 İAH hastasında 32 (%20) ölüm bildirmişlerdir. İAH tipleri arasında ise ölüm oranı UIP de daha yüksektir. (15) Yine Solomon J.J, Kim E.J. ve Zulma X.'in çalışmasında UIP de mortalite diğer tiplerden belirgin yüksektir.(100, 126, 128) Hyldgaard C. ve arkadaşlarının çalışmasında Danimarka kohortunda 1 yıllık mortalite %13,9; 5 yıllık mortalite %39 ve 10 yıllık mortalite %60 ve median survival süresi 6,6 yıl olarak bildirilmiştir.(4) Sonuç olarak uzun süreli takip ettiğimiz BT kanıtlı akciğer tutulumu olan RA hastalarında mortalite oranları literatür ile benzer düzeyde saptanmıştır.

Çalışmamızda ölen hasta grubunda içilen sigara miktarı, PAB değeri, RF değeri, CRP, sedimentasyon değeri ve beyaz küre değerleri yüksek, yine ölenlerde hemoglobin miktarı, son SFT de FVC ve FEV1 değerleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda BT ya da direk grafi de İAH ile uyumlu bulgular, plevral efüzyon, fizik muayenede pozitif bulgular, nefes darlığı da ölen hasta grubunda anlamlı şekilde daha

fazladır. Jorge A. Zamora-Legoff'nın çalışmasında cinsiyet, sigara içme durumu, seropozitiflik, eroziv hastalığın mortalite ile ilişkili olmadığı, FVC düşüklüğü ve CRP yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(99) Kim E.J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT de retiküler patern, traksiyon bronşektazisi, balpeteği görünümünün kötü survival ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(128) Solomon J.J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın univariate analizinde ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara içimi, YÇBT de UİP paterni, FVC ve DLCO da düşüklük, RF yüksekliği mortalite ile ilişkili bildirilmiştir.(126) (126). Bizim çalışmamızda moratilitite ile ilişkili asıl faktörün başında akciğerde UİP paternde tutulum gelmektedir. Bu bilgi literatür ile uyumludur ve bir kez daha gösterilmiştir. Öte yandan daha önce literatürde üzerinde çok fazla durulmayan iki önemli faktör daha saptanmıştır. Bunlardan bir tanesi plevral efüzyondur. RA ve akciğer parankim tutulumu olan hasta grubunda plevral efüzyon gelişmesi durumunda klinisyenin daha dikkatli olması gerektiği bu çalışmada ortaya konulmuştur. Ancak plevral efüzyonun nedeni RA'ya mı bağlı, yoksa hipervolemi(konjestif kalp yetmezliği gibi bir başka nedene mi bağlı olduğu bu çalışmada incelenmemiştir. Bir diğer faktör ise oldukça önemlidir; RA ve akciğer tutulumu arasındaki süre ne kadar kısalsa, biz 3 ve 5 yıllık değerler belirledik, ölüm riski o kadar artmaktadır. Zamansal ilişki başlı başına bir risk faktörüdür. RA ve İAH arasında zamansal sürenin daha kısa olması ayrı bir alt grubu gösteriyor olabilir. Bu açıdan daha geniş ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda ölen hastaların olduğu grupta pulse steroid ve siklofosfamidin daha fazla kullanıldığı görülmüştür. Siklofosfamid kullanımının sağ kalım üzerine olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar (101) göz önüne alındığında ileri evre ve kliniği kötü olan hastalar da daha fazla tercih edildiği söylenebilir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hacettepe Üniversitesi Romatoloji bilim dalında 2010-2018 yılları arasında yaklaşık 7000 RA hastası girişi yapılmıştır, bunların %2,3'ünde BT görüntülemesine göre akciğer tutulumu vardır. Literatürde RA ve akciğer tutulumu ile ilgili farklı oranlar verilmektedir. Bizim çalışmamızda asemptomatik akciğer tutulumu olan hastalar ve semptomatik olup BT'si değerlendirilmeyen ve/veya Hacettepe üniversitesi dışında değerlendirilen hastalar bu oranın dışındadır. Sonuçta Türkiye'de romatoid artrit açısından referans bir merkezde günlük pratikte hastaların en az %2,3'ünde BT ile doğrulanmış RA ve akciğer tutulumu vardır.
2. RA'ya bağlı akciğer tutulumu sıklık sırasına göre UIP, NSIP ve izole havayolu hastalığıdır. Özellikle bronşiektazi ve hava yolu hastalığı hem izole olarak hem de diğer akciğer tutulumları ile birlikte hastaların yaklaşık %60'ında vardır. Bu oran literatüre göre bir miktar yüksektir. RA'nın patogenezinde akciğerin majör organlardan birisi, hatta birincisi olduğuna dair yaygın bir görüş bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında RA ve havayolu tutulumu üzerinde daha fazla durulması gerekmektedir. Nitekim hastalarımızın yaklaşık %20'sine KOAH ve/veya astım tanısı konulmuştur. Öte yandan bizim çalışmamızda havayolu hastalığını tüm hastalarda göstermemiş olabiliriz. Çünkü tüm hastalarda SFT tam olarak bulunmamaktaydı. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesidir.
3. RA hastalarının yaklaşık %15'inde akciğer tutulumu ilk bulgudur. Bu durumu bilmek göğüs hastalıkları ve romatoloji arasındaki iletişim açısından oldukça önemlidir. Akılda tutulmalıdır ki hastalarda İAH ile uyumlu bulgular ortaya çıktığında eklem tutulumları olmayabilir, ancak takip eden dönemde RA gelişebilir. Bu açıdan hem göğüs hastalıkları hem de romatoloji uzmanları uyanık olmalıdır.
4. RA ve akciğer tutulumu varlığında kuvvetli seropozitiflik vardır. Romatoid faktör bu durumda daha da öne çıkmaktadır. Titresi de daha yüksektir. Titre ile mortalite arasında da bir ilişki saptanmıştır.

5. Hastaların rutin pratikte ilk değerlendirilirken sorgulama (nefes darlığı), muayene (ral) ve akciğer grafisi oldukça önemlidir. Özellikle UIP paternindeki hastalar bu ilk değerlendirme ile daha rahat saptanabilmektedir. NSIP paternindeki hastalarda rutin sorgulama sırasında gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle şüphenin yüksek olması ve gerektiği durumlarda akciğer BT'si istenmesi romatoloji doktorunun aklında olmalıdır. Neyse ki, UIP paterni RA hastalarında daha fazladır. Romatoloji uzmanı rutin değerlendirmeye sorgulama ve tam fizik muayeneyi mutlaka almalıdır.
6. Plevroparankimal fibroelastosis yeni tanımlanan akciğer BT paternlerinden bir tanesidir. Bağ dokusu hastalıklarında farklı oranlarda görülebilmektedir. RA'da bu paternin sıklığı şimdiye kadar bir çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ikinci olarak RA ve fibroelastoz sıklığını vermektedir.
7. Akciğer BT'de hastaların yaklaşık %40'ında progresyon saptanmıştır. RA hastalarında akciğer BT'de progresyonu belirleyen en önemli faktör erkek cinsiyettir. Erkek cinsiyet ile ölüm arasında bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte progresyon açısından ortaya çıkan bilgi oldukça önemlidir. RA ve akciğer tutulumu varlığında erkek hastalara daha dikkatli yaklaşılması gerekmektedir. Metotreksat kullanımı ve akciğer BT'de progresyon ile ilgili tartışmalı bulgular elde edilmiştir. Ancak metotreksat zamanlaması ve akciğer tutulumu zamanlaması arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildiği için sonuçlarımıza bu açıdan temkinli yaklaşılması gerekmektedir.
8. RA ve akciğer tutulumu olan hastaların yaklaşık %45'inde hayatlarının bir döneminde biyolojik DMARD'lar kullanılmıştır. Bu oran genel RA rutininden oldukça fazladır. Biyolojik DMARD olarak ritüksimab ve/veya anti-TNF ilaçlar daha sıklıkla tercih edilmişlerdir. Zaman içerisinde ritüksimabın daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Sentetik DMARD olarak leflunomid/hidroksiklorokin daha sık kullanılmış, devamlılıkları daha fazla olmuştur. Metotreksat ve RA'ya bağlı akciğer tutulumu konusundaki bilgiler tartışmalıdır. Bizim serimizde metotreksat günlük pratiğe göre daha az tercih

edilmiştir. Zaman içerisinde de metotreksat birçok hastada kesilmiştir. Özellikle ciddi akciğer tutulumu olan hasta grubunda yüksek doz steroid, siklofosfamid ve azatiopurin de bir tedavi seçeneği olarak hastalarda kullanılmıştır. Bu hastalarda mortalite daha fazladır ancak bu durum ciddi hastalığı olan hastalarda seçilmeleri ile açıklanmalıdır.

9. Bizim çalışmamızda RA tanısı konulduktan sonra hastalar yaklaşık 10 yıl takip edilmişlerdir. Bu sürede hastaların dörtte birinde mortalite gelişmiştir. Mortalite ile ilişkili faktörler incelendiğinde UIP paterni en önemli faktörlerden birisi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum literatür ile uyumludur. Ayrıca akciğer görüntülemesinde plevral efüzyon olması ve RA-akciğer tutulumu arasındaki sürenin kısalığı da mortalite ile ilişkilidir. Bu faktörler ilk defa belirlenmiştir ve diğer bağımsız kohortlarda doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif karakterde olmasıdır. Hastaların hepsinde SFT değerlendirmesi ve takibi not edilememiştir. Ayrıca tüm hastalarda BT kontrolü yapılamamıştır. Aynı zamanda belirli bir kontrol periyodu tüm hastalara eşit şekilde uygulanamıştır. Bunlara rağmen önemli bir hasta sayısına ulaşılmış ve BT ile doğrulanmış RA akciğer tutulumunda klinik karakteristikler, RA-İAH arası zamansal ilişki, akciğer tutulum paternleri, tedavi seçenekleri, BT’de progresyon sıklığı, mortalite ve bunlar ile ilişkili faktörler ortaya konulmuştur.

7 KAYNAKÇA

1. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tudor R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respiratory medicine*. 2013;107(8):1247-52.
2. Perez T, Dansin E, Wallaert B, Tonnel A. Pleuro-pulmonary manifestations of rheumatoid polyarthritis. *Revue des maladies respiratoires*. 1991;8(2):169-89.
3. Ellman P, Ball R. "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations. *British medical journal*. 1948;2(4583):816.
4. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(10):1700-6.
5. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo R-M, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(10):596-600.
6. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand clinics*. 2011;27(1):1-10.
7. Brown KK. Roger S. Mitchell Lecture. Rheumatoid Lung Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(5):443-8.
8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
9. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil: Elsevier Health Sciences Spain-R*; 2016.
10. Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Current rheumatology reports*. 2011;13(5):431.
11. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:416-20.
12. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1976;35(4):357-60.
13. Edworthy S. Morning stiffness: sharpening an old saw? 1999.
14. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, Cooper B-L, Degeus C, Thompson M, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2319-26.
15. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014;53(9):1676-82.
16. Schwalz M. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 1998:1115-32.
17. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2002;4(3):S265.
18. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11):3433-8.
19. Malani PN. *Harrison's principles of internal medicine*. JAMA. 2012;308(17):1813-4.

20. Milicic A, Lee D, Brown MA, Darke C, Wordsworth BP. HLA-DR/DQ haplotype in rheumatoid arthritis: novel allelic associations in UK Caucasians. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(9):1821-6.
21. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(3):233-40.
22. Cascao R, Rosario H, Souto-Carneiro M, Fonseca J. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(8):531-5.
23. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *The Journal of Immunology*. 2010;184(11):6396-406.
24. ÇETİN GY. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*. 2012;5(2):15-20.
25. Venables P, Maini RN. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Obtenido el*. 2016;26.
26. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto M. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(2):347-50.
27. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnet M-C, Daurès J-P, Sany J, Eliaou J-F, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1448-51.
28. YILMAZ S, ERDEM H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):21-6.
29. Matteson E, Davis J, editors. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2012.
30. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(5):301-12.
31. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*. 2010;5(4):286.
32. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine*. 1990;69(2):81-91.
33. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2004;23(3):193-8.
34. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(7):1196-202.
35. Younes M, Belghali S, Kriâa S, Zrour S, Bejia I, Touzi M, et al. Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):361-8.
36. Piecyk ML, Schur PH, Aminoff MJ. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis.
37. Sayah A, English III JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(2):191-209.
38. Whelan P. Clinical manifestations and diagnosis of rheumatoid vasculitis.
39. Marx J. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2002;15(2):411-26.
40. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood*. 2002;100(2):474-82.

41. Kay J. Clinical manifestations and diagnosis of Felty's syndrome. UptoDate. 2018.
42. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(4):312-23.
43. Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Annals of internal medicine*. 1971;75(2):199-203.
44. SAYARLIOĞLU H. Romatoid Artrit ve Böbrek. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):27-31.
45. Braun A, Zeier M. Rheumatoid arthritis and the kidney: uneasy companions. *Nephron Clinical practice*. 2004;96(4):c105-c6.
46. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clinical rheumatology*. 2007;26(12):2089-95.
47. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(4):327-31.
48. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(7):1400-6.
49. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1995;54(3):189-92.
50. Haugeberg G, Ørstavik R, Uhlig T, Falch J, Halse J, Kvien T. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(12):1085-9.
51. KÖKSAL N, KAYHAN S, GÜZEL A. Romatoid Artritte Akciğer Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):32-9.
52. Ha Y-J, Lee YJ, Kang EH. Lung involvements in rheumatic diseases: update on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *BioMed research international*. 2018;2018.
53. Turesson C, O'fallon W, Crowson C, Gabriel S, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(8):722-7.
54. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(4):360-9.
55. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(10):1544-54.
56. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology*. 2019.
57. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu H-P, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Archives of internal medicine*. 2008;168(2):159-66.
58. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(5):416-28.
59. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic

abnormalities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1996;39(10):1711-9.

60. Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *UpToDate* Jun. 2011;7.

61. Cool CD, Nicholson A. Idiopathic interstitial pneumonias: clinical manifestations and pathology. *UpToDate* version. 2016;16.

62. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2005;26(2):121-5.

63. Flaherty KR. Causes, clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia.

64. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *European journal of radiology*. 2015;84(10):1981-91.

65. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004;232(1):81-91.

66. Sidhu HS, Bhatnagar G, Bhogal P, Riordan R. Imaging features of the pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis: pearls and pitfalls. *Journal of clinical imaging science*. 2011;1.

67. Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis is a model for chronic bacterial infection inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(9):2335-42.

68. King Jr TE, Flaherty K, Hollingsworth H. Cryptogenic organizing pneumonia. *UpToDate*, Last literature review version. 2009;17.

69. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest*. 2002;122(6):2150-64.

70. Fagan KA, King Jr TE. Lymphoid interstitial pneumonia in adults.

71. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2):528-35.

72. Gilligan D, O'Connor C, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, FitzGerald M. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax*. 1990;45(8):591-6.

73. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1164-70.

74. King T. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *International consensus statement*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.

75. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-9.

76. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y, editors. *Rheumatoid pleural effusion*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2006: Elsevier.

77. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. *Annals of internal medicine*. 1997;127(5):356-64.

78. O'dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2591-602.

79. ONAT AM. Romatoid Artrit Tedavisinin Genel Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):73-8.

80. Cewierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Reports*. 2006;58(473):473-92.
81. KREMER J, Maini R, BChir M, Romain PL. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate; 2009.
82. Bird H. Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid—which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. 1995;34(suppl_4):16-9.
83. Weisman MH, Rinaldi RZ. Sulfasalazine: Pharmacology, administration, and adverse effects in the treatment of rheumatoid arthritis.
84. Wallace DJ. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. UpToDate UpToDate, Waltham. 2014.
85. Fox R, Helfgott SM. Pharmacology, dosing, and adverse effects of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-dosing-and-adverse-effects-of-leflunomide-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis> Accessed July. 2018;16.
86. O'Dell JR, Matteson EL. Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate [database on the Internet] Waltham (MA): UpToDate. 2013.
87. AKAR S, SOLMAZ D. Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? *Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*. 2012;5(2):79-85.
88. Scott D, Kingsley G. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(7):704-12.
89. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2572-81.
90. Gibbons LJ, Hyrich KL. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *BioDrugs*. 2009;23(2):111-24.
91. Cohen S, Cannella A. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial nonbiologic DMARD therapy. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2016.
92. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(11):1114-23.
93. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
94. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PloS one*. 2017;12(6):e0180283.
95. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *European journal of internal medicine*. 2013;24(7):597-603.
96. Kim D, Cho S-K, Choi C-B, Choe J-Y, Chung WT, Hong S-J, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2017;37(10):1735-45.
97. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, Kodama K, Nogi S, Tsuno H, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Modern rheumatology*. 2019(just-accepted):1-19.
98. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical rheumatology*. 2017;36(4):817-23.

99. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;56(3):344-50.
100. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respiratory medicine*. 2017;126:100-4.
101. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clinical rheumatology*. 2019;38(4):1109-16.
102. Koch MC, Pereira IA, Nobre LFS, Neves FS. Computed tomography of pulmonary changes in rheumatoid arthritis: carcinoembryonic antigen (CEA) as a marker of airway disease. *Rheumatology international*. 2016;36(4):531-9.
103. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193(2):375-82.
104. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine*. 2012;106(11):1591-9.
105. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(1):28-38.
106. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92449.
107. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*. 2017;56(8):1348-57.
108. Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Gamez-Nava JI, Olivas-Flores EM, Mejía M, Juárez-Contreras P, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
109. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis: prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):41-7.
110. Dawson J, Fewins H, Desmond J, Lynch M, Graham D. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56(8):622-7.
111. Demir R, Bodur H, Tokoğlu F, Olcay I, Ucan H, Borman P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 1999;19(1-2):19-22.
112. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Ünsal M, Danacı M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2005;25(6):429-35.
113. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1513-21.
114. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):62-8.
115. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2011;21(2):164-73.

116. Collins RL, Turner RA, Myron Johnson A, Whitley NO, McLean RL. Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1976;19(3):623-8.
117. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5):1658-65.
118. Saravanan V, Kelly C. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;43(2):143-7.
119. Chan E, Chapman K, Kelly C. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res UK*. 2013;3:1-9.
120. Armagan B, Sari A, Erden A, Kilic L, Karadag O, Akdogan A, et al. AB0414 The use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: in which infusion intervals were given and how did they respond? HUR-BIO real life results. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2017.
121. Carroll G, Thomas R, Phatouros C, Atchison M, Leslie A, Cook N, et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(1):51-4.
122. Dawson J, Fewins H, Desmond J, Lynch M, Graham D. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):517-21.
123. Song J, Lee H-K, Lee C, Chae E, Jang S, Colby T, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease*. 2013;30(2):103-12.
124. Kiely P, Busby A, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh D, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ open*. 2019;9(5):e028466.
125. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1583-91.
126. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):588-96.
127. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(3):340-6.
128. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2010;35(6):1322-8.