

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA “METHOTREXATE
INTOLERANCE AND SEVERİTY ASSESMENT İN ADULTS
(MISA)” ANKETİNİN TÜRKÇE VERSİYON ÇALIŞMASI**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Haluk CİNAKLI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Dilek SOLMAZ**

**İZMİR
TEMMUZ - 2022**

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA “METHOTREXATE
INTOLERANCE AND SEVERİTY ASSESMENT İN ADULTS
(MISA)” ANKETİNİN TÜRKÇE VERSİYON ÇALIŞMASI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Haluk CİNAKLI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Dilek SOLMAZ

İZMİR
TEMMUZ - 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm Doç.Dr.Dilek SOLMAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım ve idol olarak gördüğüm Prof.Dr.Servet AKAR'a, birlikte çalışmaktan çok mutluluk duyduğum Doç.Dr.Mustafa ÖZMEN'e,

Hastaların çalışmaya alınmasında, verilerin toplanmasında büyük emeği geçen Uz.Dr.Gülay ALP'e, diğer asistan, fellow ve uzman arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım değerli hemşire ve tıbbi sekreter arkadaşlarım Filiz Koç'a, Alev Vayni'ye, Figen Baş Karahan'a ve Abdullah Metin'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli anneme ve babama, en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Haluk CİNAKLI

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.8. Görüntüleme	11
2.1.9. Ayırıcı Tanı	12
2.1.10. Tedavi	13
2.2. MISA Anketi	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Olgular	24
3.2. Olguların Değerlendirilmesi	24
3.3. MISA Anketinin Oluşturulması	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri	26
4.2. Çalışma Popülasyonunun Klinik, Laboratuvar, Aktivite ve Fonksiyon Değerlendirmeleri	27
4.3. Metotreksat ve Diğer Tedavi Kullanımları	28
4.4. MISA Anket Sonuçları	29
4.5. MISA Anketine Göre İntoleransın Değerlendirilmesi	31

4.6. MISA Total Skoru ve Şiddet Skoru Korelasyon Analizleri	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
KAYNAKLAR	38
EKLER	
EK-1 Etik Kurul Onamı	
EK-2 MISA Anketinin Validasyonu İçin Yazarın İzni	
EK-3 MISA Anketinin Türkçe Versiyonu	



Tablo-1: 2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri	10
Tablo-2: TNFi'lerinin Genel Özellikleri	18
Tablo-3: Diğer bDMARD'lar	19
Tablo-4: Tüm Hastaların Demografik Özellikleri	26
Tablo-5: Tüm Hastaların Klinik, Laboratuvar, Aktivite ve Fonksiyon Özellikleri	27
Tablo-6: Tüm Hastaların Komorbidite Özellikleri	28
Tablo-7: Tüm Hastaların Metotreksat Kullanımı ile İlgili Verileri	28
Tablo-8: Tüm Hastaların csDMARD ve Gelişmiş Tedavi Kullanımı ile İlgili Verileri	29
Tablo-9: Cronbach alfa Değerleri, MISA ve MISA-CP Skorları	29
Tablo-10: MISA Anketinin Test-tekrar test ile Güvenilirlik Analizinin Sonuçları	30
Tablo-11: MISA Anketi ile İlgili Veriler	30
Tablo-12: MISA Anketinin Sensitivitesi ve Spesifitesi	31
Tablo-13: Hekime Göre İntoleransı Olanlar ile MISA Anketine Göre İntoleransı Olanlar Arasındaki Uyum	31
Tablo-14: MISA Anketine Göre İntoleransı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	31
Tablo-15: MISA Anketine Göre MISA-CP Skoru <4 Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	33
Tablo-16: MISA Total Skoru ve Şiddet Skoru Korelasyon Analizleri	35

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Antinükleer antikor
ASA	: Asetilsalisilik asit
AUC	: Area under the curve
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
bDMARD	: Biyolojik DMARD
BT	: Bigisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
COX	: Siklooksijenaz
CPDD	: Kalsiyum pirofosfat birikimi bozukluğu,
CRP	: C-Reaktif protein
csDMARD	: Kovansiyonel sentetik DMARD
DAS-28	: Disease activity score-28
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
DMARD	: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç
EAM	: Ekstra-artiküler manifestasyon
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FLS	: Fibroblast benzeri sinovisit
GIS	: Gastrointestinal
GK	: Glukokortikoid
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HBV	: Hepatit B virüsü
HQ	: Hidroksiklorokin
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human leukocyte antigen
IA	: İntraartiküler

IAH	: İntertisyel Akciğer Hastalığı
IL	: İnterlökin
IP	: İnterfalengeal
JAK	: Janus Kinaz
JIA	: Juvenil idiyopatik artrit
KMK	: Karpometakarpal
LORA	: Late onset rheumatoid arthritis
MDC	: Minimal Saptanabilir Değişim
mfERG	: Multifokal elektretinogram
MISA	: Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults questionnaire
MISA-CP	: Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults questionnaire- Cross Product
MISS	: Metotreksat intolerance severity score
MKP	: Metakarpofalangeal
MMT	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTP	: Metatarsofalangeal
Mtx	: Metotreksat
NHY	: New York Kalp Derneği (NYHA)
NRS	: Sayısal Oranlama Skalası
NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
NSIP	: Nonspesifik intertisyel pnömoni
NTM	: Non-tüberküloz mikobakteriyel enfeksiyon
OA	: Osteoartrit
OCT	: Optik koherens tomografisi
PAD	: Peptidilarginin deiminaz
PIP	: Proksimal interfalengeal
PMR	: Polimiyaljia romatika
PsA	: Psöriatik Artrit
RA	: Romatoid Faktör
RA	: Romatoid Artrit

ROC	: Receiver Operating Characteristic
RS3PE	: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema
SEM	: Standard Error of Measurement
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSZ	: Sülfasalazin
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNFİ	: Tümör Nekrozis Faktör inhibitörü
tsDMARD	: Hedefe yönelik DMARD
UIP	: Olağan intertisyel pnömoni
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda “Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults (MISA)” Anketinin Türkçe Versiyon Çalışması

Dr.Haluk CİNAKLI

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Romatoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi

Giriş-Amaç: Metotreksat (Mtx) uzun yıllardır Romatoid Artrit (RA) tedavisinde kullanılmaktadır. Etkili ve güvenli olmasına rağmen ilaca bağlı intolerans sıklıkla görülmektedir. Mtx'e bağlı intoleransı daha iyi tanımlamak için RA'lı hastalarda 'Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in Adults' (MISA) anketi geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı MISA anketinin Türkçe versiyonunun oluşturulması, geçerlilik, güvenilirlik ve psikometrik özelliklerinin incelenmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 18 yaş üstü en az 3 aydır Mtx kullanan 130 RA hastası alındı. MISA'nın Türkçe versiyonu kültürlerarası adaptasyon için önerilen kılavuzlar izlenerek geliştirildi. Testin geçerliliği Cronbach alfa uyumu ile değerlendirildi. Test-tekrar test güvenilirliği %95 güven aralığında 2 yönlü rastgele etkili sınıf-içi korelasyon katsayısı ile (ICC) test edildi. Hekime göre intolerans altın standart kabul edildi. Hekime göre intolerans ve MISA anketine göre intolerans arasındaki uyum Kappa analizi ile yapıldı. MISA anketinden elde edilen sonuçlar ile diğer klinik ve laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişki veriler normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon katsayısı, göstermeyenlerde Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 105'i kadın (%80,8), yaş ortalaması $55,8 \pm 10,50$ idi. MISA anketinin cronbach alfa değeri 0,831 olup iyi derecede iç tutarlılığa sahipti. MISA anketinin ortalama total skoru $1,7 \pm 3,39$, MISA-CP (şiddet) ortalama total skoru $2,6 \pm 6,10$ idi. Test-tekrar test uygulaması 32 kişiye uygulandı. Test tekrar test intraclass korelasyon katsayısı (ICC) değeri 0,894 olarak mükemmel değere sahip olduğu görüldü. Hekime göre Mtx intoleransı olan 38 (%29,2) kişi, MISA anketine göre intoleransı olan 55 (%42,3) kişi mevcuttu. Hekime göre intoleransı olanlar ile, MISA anketine göre intoleransı olanlar arasındaki Kappa uyumu 0,721 olup önemli derecede uyum olduğu görüldü. Kadın cinsiyet, HAQ, CDAI, Mtx maksimum dozu ve gelişmiş tedavi alanların sayısı MISA anketine göre Mtx intoleransı olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalık süresi, HAQ, CDAI değerleri yüksek olanlar ve

gelişmiş tedavi alanlar orta şiddetli Mtx intoleransı olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Pearson korelasyon analizinde ise VAS hekim global, VAS hasta global, SJC, TJC, DAS28-ESH, DAS28-CRP, CDAI, HAQ ile MISA total skoru ve şiddet skoru arasında zayıf ilişkili bulundu.

Sonuç: MISA anketinin Türkçe versiyonunun geçerli, güvenilir, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olduğu gösterildi. Aynı zamanda cinsiyet, hastalık aktivite parametreleri, mtx dozu, hastalık süresi ve gelişmiş tedavi alana hasta sayısı Mtx intoleransı olanlarda daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, metotreksat intoleransı, MISA anketi



ABSTRACT

Turkish Version Study of the “Methotrexate Intolerance and Severity Assessment in adults (MISA)” Questionnaire in Patients with Rheumatoid Arthritis

Haluk CİNAKLI, MD

İzmir Katip Çelebi University, Medicine Faculty

Department of Internal Medicine

Division of Rheumatology, Thesis in Rheumatology

Objective: Methotrexate (Mtx) has been used for many years in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). Although it is effective and safe, drug-induced intolerance is common. The ‘Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in Adults’ (MISA) questionnaire was developed in patients with RA to better define Mtx-related intolerance. The aim of this study is to translate and validate MISA questionnaire in to the Turkish language

Design: A total 130 RA patients who used Mtx for at least 3 months were included in the study. The Turkish version of the MISA was developed following the recommended guidelines for cross-cultural adaptation. The validity of the test was evaluated with Cronbach alpha agreement. Test-retest reliability was tested with a 2-way random effect intra-class correlation coefficient (ICC). According to the physician intolerance was accepted as the gold standard. The agreement between intolerance according to the physician and intolerance according to the MISA questionnaire was analyzed by Kappa agreement test. The relationship between the results obtained from the MISA questionnaire and other clinical and laboratory measurements was analyzed using the Pearson correlation coefficient in those with normal distribution, and the Spearman correlation coefficient in those who did not. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of all patients, 105 (80.8%) were female, with a mean age of 55.8 ± 10.50 years. The cronbach alpha value of the MISA questionnaire was 0.831 and had good internal consistency. The mean total score of the MISA questionnaire was 1.7 ± 3.39 , and the mean total score of MISA-CP (severity) was 2.6 ± 6.10 . Test-retest application was applied to 32 patients. The test-retest intraclass correlation coefficient (ICC) value was found to have an excellent value of 0.894. There were 38 (29.2%) people with Mtx intolerance according to the physician, and 55 (42.3%) people with intolerance according to the MISA questionnaire. Kappa agreement between those who were intolerant according to the physician and those who were intolerant

according to the MISA questionnaire was 0.721, and there was a significant agreement. Female gender, HAQ, CDAI, Mtx maximum dose, and the number of advanced treatment recipients were higher and statistically significant in those with Mtx intolerance according to the MISA questionnaire. Those with high disease duration, HAQ, CDAI values, and those receiving advanced treatment were higher and statistically significant in those with moderate-severe Mtx intolerance. In Pearson correlation analysis, there was a weak correlation between VAS physician global, VAS patient global, SJC, TJC, DAS28-ESH, DAS28-CRP, CDAI, HAQ and MISA total score and severity score.

Conclusion: The Turkish version of the MISA questionnaire was shown to be valid, reliable, reproducible and easily applicable. Also, gender, disease activity parameters, mtx dose, disease duration, and advanced treatment were associated with Mtx intolerance.

Key words: Rheumatoid arthritis, methotrexate intolerance, MISA questionnaire

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) temel olarak sinovyal eklemleri hedefleyen kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu sürecin sonucunda gerek eklemlerde gerekse başta akciğer olmak üzere diğer organlarda yapısal hasara yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanınması ve erken tedaviye başlamak önem arz etmektedir (1). Tedavi seçenekleri arasında metotreksat (Mtx) merkez roldeki önemini günümüz şartlarında da korumaktadır (2). Etkinlik ve düşük maliyetine rağmen kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler Mtx kullanımında kısıtlılıklara yol açabilmektedir (3,4). Bu durum “*Mtx intoleransı*” olarak kabul edilmektedir ve ilacın en sık bırakılma nedeni olarak bildirilmektedir (5,6). Yapılan bir sistematik derlemede Mtx devamlılığı ilk bir yılda %50-%94 aralığında bulunmuşken beş yılda %25-%79 olarak bildirilmiştir (7). Mtx intoleransının ve ciddiyetinin tanımlanması hastayı takip ederken uygun şekilde yönetimine katkıda bulunabilir. Erken ve doğru zamanda ilaç değişikliğine olanak sağlayabildiğinden, hasta uyumunu ve hastalık kontrolünü sağlamayı kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda hangi hastalarda gelişebileceği konusunda öngörü sağlayabilir ve tedavi seçimini kolaylaştırabilir (8). Bu değerlendirme hastalık popülasyonunda geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiş değerlendirme araçlarının kullanımı ile mümkündür.

Mtx intoleransı ile ilgili 2011 yılında juvenil idiyopatik artritli hastalarda “Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS)” anketi Maja Bulatoviç ve ark. tarafından geliştirilmiştir (9). Daha sonra MISS anketi Deeksha Vijaykumar ve ark. tarafından RA’lı hastalarda Mtx intoleransını saptamak için “Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults questionnaire (MISA)” anketi şeklinde geliştirilmiş ve validasyonu sağlanmıştır. Anket toplamda 10 sorudan oluşmaktadır. MISA’nın orijinal versiyonunun iç tutarlılığı Cronbach α : 0.641 olarak bulunmuştur. Receiver Operating Characteristic (ROC) analizinde area under the curve (AUC) değeri 0.904 (%95 CI) olarak oldukça yüksek bulunmuştur (10).

Bu araştırmanın birincil amacı MISA’nın Türkçe versiyonunun eşdeğer geçerlilik, güvenilirlik ve psikometrik özelliklerinin incelenmesidir. Araştırmanın ikincil amacı ise MISA’nın Türkçe versiyonundan elde edilecek sonuçlar ile RA hastalarının klinik karakteristikleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

RA, genel olarak küçük eklemleri etkileyen kronik, ilerleyici, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Primer lezyonu, bağışıklık hücrelerinin normalde nispeten asellüler sinoviyumu istila ederek inflamatuvar '*pannus*' oluşumuna yol açtığı sinovittir. Bu hiperplastik, istilacı doku, kırıldak parçalanmasına, kemik erozyonuna ve nihayetinde etkilenen eklem fonksiyon kaybına neden olur. RA, sıklıkla eklemleri tutmasına rağmen pulmoner, kardiyovasküler, göz, deri gibi diğer organların tutulumu da görülebilmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

RA, önemli bölgesel farklılıklarla birlikte, Avrupalı ve Kuzey Amerikalı yetişkinlerin yaklaşık %0.5-1'ini etkiler. Güney Avrupa ülkeleri için yaygınlık tahminleri (1000'de 3.3 vaka) Kuzey Avrupa'dan (1000'de 5.0) daha düşüktür ve en yüksek oranlar Kuzey Amerika'da (1000'de 10.7) bulunur (11). Asya araştırmaları 1000'de 2,8 ila 3,5 vaka bildiriyor, ancak hastalığın Afrika'nın kırsal kesimlerinde daha az yaygın olduğu söyleniyor. Bazı Amerikalı yerli bireylerin %5'e kadarı etkilenir.

Yıllık insidans oranlarının, Kuzey Avrupa'da 29, Kuzey Amerika'da 38 ve Güney Avrupa'da 16.5 vaka (100.000'de) olduğu tahmin edilmektedir (11). Kadınlar erkeklerden yaklaşık üç kat daha sık etkilenir. Kadınlar için en yüksek insidans yaşı 50 ile 60 yaş arasındadır ve şaşırtıcı bir şekilde erkekler için >70 yaşdır (12). 60-65 yaşından sonra ortaya çıkan RA, genellikle geç başlangıçlı RA veya (late onset rheumatoid arthritis, "LORA") olarak adlandırılır.

2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

RA etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, kadın cinsiyeti, sigara, silika maruziyeti, bulaşıcı ajanlar, D vitamini eksikliği, obezite ve mikrobiyotadaki değişiklikler gibi bazı çevresel faktörlerin RA gelişimi için risk oluşturduğu düşünülmektedir.

Genetik

Ailesel ve genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları RA'nın kalıtsallığına ve tanımlanmış genetik risk lokuslarına ilişkin kanıtlar sağlamıştır.

Büyük bir İsveç vaka kontrol çalışmasında, RA kalıtsallığının %40 olduğu tahmin edilmiştir. Seropozitif ve erken başlangıçlı RA hastaları için ailesel risk daha yüksek

bulunmuştur. Ailede RA öyküsü olması; birinci derece akrabalarda hastalığın üç kat daha yüksek olduğu, ikinci derece akrabalarda hastalığın iki kat daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (13).

İkiz çalışmalarında hastalığın kalıtsallığı %60 olarak tahmin edilmiştir. Seronegatif RA hastalarında bu oran daha düşüktür. Ancak dizigotik ikizler %12-15 oranında hastalık uyumu göstermekte olup, bu da kodlanmayan faktörlerin duyarlılıkta önemli bir rol oynadığını göstermektedir (14).

RA için 100'den fazla genetik risk lokusu çalışmalarda tanımlanmıştır (15). RA için en güçlü genetik yakınlık Human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 bölgesi içindedir. HLA-DRB1 bölgesi içinde, '*ortak epitop*' olarak adlandırılan 70. ila 74. pozisyonlardaki paylaşılan bir amino asit dizisi tutarlı bir şekilde RA için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (16). HLA-DRB1 bölgesinin dışındaki birkaç genetik lokus, RA geliştirmeye yakınlığı etkiler. Bunlar arasında protein tirozinfosfataz N22 (PTPN22), STAT4, TRAF1-C5, PADI4, ve CTLA4 gibi genetik lokuslar bulunmaktadır (15).

Epigenetik

Yapılan araştırmalarda genetik varyantların epigenetik modifikasyonlar ile zenginleştirildiği gösterilmiştir. Epigenetik, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu dahil, RA gelişiminde rol oynayabilir. RA için uyumsuz monozigotik ikiz çiftler arasında, etkilenen ve etkilenmeyen ikizlerde, DNA metilasyonu EXOSC1 (RNA bozulmasında rol oynayan bir proteini kodlar) geninde farklılık görülmüştür (14). DNA metilasyonu hücresel aktivitede hangi çevresel faktörlerin değişikliklere neden olabileceği bir mekanizma sağlar. Örneğin, sigara içenlerde metilasyon düzeyleri Anti Citriline Peptid Antikor (ACPA) pozitif RA'lı bireylerde HLA-DRB1 risk aleli taşıyanlara göre, HLA-DRB1 risk aleli taşımayanlara göre daha yüksek bulunurken; metilasyondaki bu fark sigara içmeyenlerde bulunmamıştır (17).

Cinsiyet

Genel olarak kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha yüksek RA gelişme riskine sahiptirler (18). Nitekim, yaşam boyu kümülatif yetişkin başlangıçlı RA geliştirme riski kabaca kadınlar için %3.6 ve erkekler için %1.7 olarak tahmin edilmektedir (19). Kadınlarda daha yüksek RA sıklığı kısmen östrojenin bağışıklık sistemini uyarıcı etkilerine atfedilse de hormonal faktörlerin rolü RA gelişiminde tartışmalıdır (20). Kadınlarda nulliparite sıklıkla RA riskini artırır, doğum sonrası dönemde hastalık alevlenmeleri yaygın olsa da gebelik genellikle hastalık remisyonu ile ilişkilendirilir. Kadınlarda, RA en sık orta yaş civarında veya menopoz sırasında semptomatiktir. Erkeklerde hastalık daha geç başlar, romatoid faktör (RF) pozitifliği daha sık ve daha yüksek ACPA titrelerine sahiptirler (11).

Sigara

Sigara içmek, RA için bilinen en güçlü yaşam tarzı veya çevresel risk faktörüdür (21). Sigara içimi ile RA arasındaki doza bağımlı ilişki, seropozitif RA ile daha yakından bağlantılıdır ve ortak epitop alellerinin varlığı ile etkileşime girer (22,23). Ortak epitop ve sigara içmek, ortak epitop taşımayan ve sigara içmeyenlere göre riski 20 kat arttırabilir (24).

Toz inhalasyonu

Silika maruziyeti RA için çevresel bir risk faktörüdür (25). İçeriği toz haline getirilmiş çimento, silika, asbest, cam elyafı ve diğer malzemeler, tekstil tozuna mesleki maruziyet de Malezyalı kadınlardan oluşan bir popülasyonda RA geliştirme risk artışı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (26).

Alkol

Ölçülü alkol tüketimi RA gelişme riskini (özellikle ACPA+ RA) azaltabilir (27). Yapılan bir çalışmada >80 gram/hafta alkol tüketenlerde, alkol tüketimi olmayan veya düşük doz alkol alanlara göre %40-%50 RA gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (28).

Beslenme ve Diyet

RA riski üzerindeki diyet etkilerine ilişkin çalışmalar çelişkilidir. Zeytin yağı ve balık yağının RA gelişme riskine karşı koruduğu bildirilen çalışmalar olduğu gibi (29,30); bu ilişkinin doğrulanmadığı bir çalışmada görülmüştür (31). Özellikle bir Akdeniz diyetine bağlı kalmak, daha düşük RA riski ile ilişkili değildir (32,33). Protein ve kırmızı et alımının inflamatuvar artropati riskini artırdığını gösteren yayın olduğu gibi, başka bir çalışmada protein, demir veya kırmızı et tüketimi ve RA geliştirme riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (34,35). Kahve tüketimi ile ilgili de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (36,37).

Obezite

Obezite ile ilgili RA riskini arttıran çalışmalar çelişkilidir. Obezitenin RA riskini arttırdığı çalışmalar olduğu gibi, bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (38,39).

Enfeksiyon ve Mikrobiyota

Enfeksiyonlar, otoimmünitinin uyarılması için başlıca adaylardır ve bu nedenle, RA'da da yoğun bir şekilde çalışılmıştır. RA patogenezi ile açıkça bağlantılı patojen türevli bir antijen olmamasına rağmen, insan mikrobiyomu (özellikle ağız boşluğu, bağırsak ve akciğerlerde) ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim giderek daha fazla araştırılmaktadır. Patojenik bakterilerin aşırı çoğalması ve flora bakterilerinin azalması ile karakterize olan normal bir simbiyotik mikrobiyotadan disbiyotik mikrobiyotaya geçiş, RA'nın doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıktaki değişikliklerden sorumlu olabilir (40).

Periodontal hastalığın varlığı, RA gelişimi için bir risk faktörü olarak farklı raporlarda bildirilmiştir. Periodontal hastalıkta rol oynayan mikroorganizmalardan biri olan Porphyromonas gingivalis, peptidilarginin deiminaz (PAD) ve enolazın bakteriyel bir formunu benzersiz bir şekilde üretmektedir. Porphyromonas gingivalis PAD, farklı peptitleri in vitro sitrülünleyebilir ve böylece kendi kendine antijenler oluşturabilir. PAD ayrıca otositrüline edilebilir ve RA'lı hastalarda PAD'ye karşı antikorlar tespit edilmiştir (41).

Bağırsak mikrobiyomunun değişiklikleri de RA'lı hastalarda tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada yeni başlayan RA'lı hastaların dışkıında Bacteroides kaybıyla birlikte Prevotella copri aşırı artışı gösterilmiştir (42).

Poliartrit, parvovirüs B19, hepatit B, hepatit C ve kızamıkçık da dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyona eşlik edebilir ve viral enfeksiyonların RA'nın tetikleyicileri olarak hizmet edebileceğine dair inandırıcılık sağlar. Epstein-Barr virüsü (EBV) ve RA arasında, ortak epitop ile benzerlik gösteren EBV kodlu proteinler ve sitrüline edilmiş EBV kodlu peptidleri hedefleyen RA'lı hastalardan alınan ACPA'lar arasındaki moleküler benzerlik potansiyel bir bağlantı olarak önerilmiştir (43,44). Chikungunya virüsünün salgınları, enfekte hastalarda seropozitif, eroziv RA vakaları da dahil olmak üzere, kalıcı inflamatuvar artrit geliştiren yüksek bir prevalans göstermiştir (45).

Hormonal ve reproduktif faktörler

Kadınlar arasında daha yüksek RA insidansının menoz öncesi görülmesi, üreme ve hormonal faktörlerin bir etkisi olduğunu düşündürür. Epidemiyolojik ilgi daha çok hamileliğe, doğum sonrası dönemde emzirmeye, endojen ve ekzojen hormonların etkisine odaklanmıştır.

Nulliparite RA için bir risk faktörü olarak öne sürülse de bazı çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (46). Gebelik kendi başına RA gelişimi için bir risk faktörü olup, yapılan bir çalışmada RA'lı kadınların yaklaşık %12'sinde hastalık başlangıcının gebelikten sonraki 1 yıl içinde geliştiği görülmüştür. Gebelik sırasında, RA'lı kadınların çoğu hastalık aktivitesinde önemli bir azalma yaşar, ancak hemen hemen tüm hastalarda doğumdan sonraki 3 ay içinde alevlenme gözlenir (47). Emzirmenin, RA riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir araştırmada, 12 aydan daha uzun süre emzirenlerde RA riskinin azaldığı ve emzirme süresi arttıkça RA riskinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (48). Erken menoz (yaş≤45 yıl) RA gelişimi için artan risk ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içme, eğitim ve emzirme süresi gibi diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra bile RA gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Erken menoz, erken RA hastaları arasında seropozitif olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (49,50). Yapılan bir meta-analizde oral kontraseptifler ve

RA riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (51). Erkeklerde düşük testosteron seviyeleri, yüksek seronegatif RA riski ile ilişkilendirilmiştir (52).

2.1.4. Patogenez

Sinovyum

RA sistemik bir hastalık olmasına rağmen, eklem dışında mukozal yüzeylerde ve birincil lenfoid dokularda çeşitli immünolojik olaylar meydana gelse de sinovyum merkezi bir rol oynamaktadır. Sinovyum, homeostazda iki ana role hizmet eder: birincisi kıkırdak yüzeylerin düşük sürtünmeli bir ortamda hareket etmesini sağlayan kayganlaştırıcılar üretir, ikincisi kendi kan kaynağından yoksun olan kıkırdak için besinler üretir. Sağlıklı bir sinovyum oldukça hassas bir yapıdır. Makrofaj benzeri sinoviyosit ve fibroblast benzeri sinovisitlerden (FLS) oluşan intimal tabaka ve fibroblastlar, adipositler, kan damarları ve dağınık bağışıklık hücrelerinden oluşan bir alt katmandan oluşmaktadır (53).

Sinovyumda belirgin iki önemli patogenetik değişiklik mevcuttur. İlk olarak intimal tabakadaki iki hücre tipinin aktivasyonu ve çoğalması nedeniyle intimal tabaka aşırı büyür (54). Bu hücreler sitokinler ve proteazlar için önemli bir kaynak oluşturmaktadırlar. Makrofaj benzeri sinoviyositler, Interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekrozis faktörü (TNF) başta olmak üzere çeşitli proinflatuar sitokinler üretir. FLS, IL-6'yı üretse de, en belirgin özelliği olağanüstü miktarlarda matriks metalloproteinaz (MMP), prostaglandinler ve lökotrienler gibi küçük moleküllü araçlar üretmesidir (55). Ek olarak, FLS bir kıkırdak hasarından sorumlu invaziv fenotip gösterebilmektedir (56). RA ile ilişkili ikinci değişiklik adaptif bağışıklık hücrelerinin sinovyal alt tabakaya infiltrasyondur (57).

Eklem hasarı

RA'nın ana belirtisi sinovyal invazyon nedeniyle kıkırdak ve kemik hasarı oluşumudur. Makrofajlar, nötrofiller ve mast hücreleri aracılığıyla salınan sitokinler ve MMP'ler eklem hasarına katkıda bulunur. Ancak kıkırdak destrüksiyonu için cadherin-11-pozitif FLS baskın olan hücre tipi olarak kabul edilir (58). Kemik erozyonları büyük ölçüde osteoklastların matürasyonu ve aktivasyonu ile oluşmaktadır. Osteoklast matürasyonu ve aktivasyonu, T hücreleri tarafından üretilen nükleer faktör- κ B (RANK; ayrıca TNFRSF11A olarak bilinir), ligandı (RANKL; TNFSF11 olarak da bilinir) makrofajlar ve FLS tarafından üretilen TNF, IL-6 ve IL-1 aracılığıyla olmaktadır (59). Osteoklastlar katepsin K dahil proteazlar üreterek benzersiz bir asitlendirilmiş yerel doku mikroortamında mineralize kemik matriksini bozabilmektedirler (60).

2.1.5. Klinik

RA en sık görülen kronik inflamatuvar eklem hastalığıdır. Tek bir klinik belirti, semptom veya test onu diğer eklem hastalıklarından güvenilir bir şekilde ayırt edemez ve RA'nın ayırt edici özelliği olan sinovitin patolojik özellikleri de eşsiz değildir. Bunun yerine, RA tanısı klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntülemenin bir kombinasyonuna dayanır. RA, değişken bir hastalık başlangıcı ve hastalık seyri olan heterojen bir durumdur. Tipik olarak poliartiküler hastalık olarak ve kademeli bir başlangıçla ortaya çıkar, ancak bazı hastalar akut başlangıçlı, aralıklı veya gezici eklem tutulumu veya monoartiküler hastalık ile başvurabilir.

Tipik 'Klasik' Romatoid Artrit

Hastalık başlangıcı sinsi seyirli olup eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ile karakterizedir. Genel olarak metakarpofalangeal (MKP), proksimal interfalangeal (PIP), başparmak interfalangeal (IP), el bileği ve metatarsofalangeal (MTP) eklem tutulumu görülür. Dirsek, omuz, ayak bileği ve diz eklemleri de sıklıkla tutulan eklemlerdir. Tüm periferik eklemlerde tutulum görülebilmesine rağmen distal interfalangeal (DIP) eklemlerde ve aksiyal eklemlerde tutulum görülmemesi çarpıcı bir özelliğidir.

Palindromik Romatizma

RA'nın başlangıcı birkaç hastada epizodiktir, bir ve/veya birkaç eklem bölgesi saatler veya günler boyunca etkilenir, günler veya aylar sürebilen semptomsuz dönemler halinde devam eder. Palindromik romatizma ile başvuran, RA veya iyi tanımlanmış başka bir hastalık geliştirmeye ilerleyen hastaların oranı çalışmalar arasında değişmektedir. 20 yıl boyunca takip edilen 60 palindromik romatizma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 40'ında (%67) RA geliştiği görülürken, başka bir çalışmada, 147 hastadan 41'ine (%28) sonunda RA tanısı konulmuştur (61,62).

Monoartiküler Tutulum

Sıklıkla el bilek, diz, omuz, kalça veya ayak bileği gibi büyük bir eklemde görülen kalıcı tek eklem artrit, RA'nın tek belirtisi olabilir veya poliartiküler hastalığın başlangıcını haber verebilir.

Üst Ekstremitte Eklem Tutulumu

Hastalığın erken dönemlerinde el eklem tutulumu sıklıkla görülebilir. Tipik olarak simetrik bir şekilde MKP ve PIP eklem çevresinde yumuşak doku şişliği görülür. Tendon kılıflarının tutulması ile tenosinovit görülebilmektedir. Eklem deformiteleri daha çok kronik dönemde görülmektedir. Ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi ve düğme iliği deformiteleri RA için karakteristiktir (63).

El bilek tutulumu el eklemlerinden sonra sıklıkla tutulan diğer eklemdir. Erken dönemde ekstansiyon kaybı görülürken, kronik dönemde volar subluksasyon, radyal deviasyon ve tendon rüptürleri görülebilmektedir (64).

Dirsek eklemi sıklıkla etkilenen bir diğer eklem olup erken ve geç dönemde ekstansiyon kaybı gözlenir. Radyus başı ve olekranon arasında efüzyon saptanabilir. Olekranon bursiti sıklıkla saptanabilmektedir. Dirsek ekstensör yüzeyi subkutan romatoid nodüllerin en sık görüldüğü bölgedir (65).

Omuz eklemi tutulumu sıklıkla daha geç dönemde görülmektedir. Hastalık başlangıcından 15 yıl sonra yaklaşık %55 radyografik olarak eroziv değişiklikler saptanmaktadır. Erozyon için en sık saptanan bölge humerusun superolateral bölgesidir (66).

Alt Ekstremitte Eklem Tutulumu

Alt ekstremitte eklemleri sıklıkla RA'da tutulmakta, özellikle ön ayak ve ayak bileklerinde tutulum gözlenmektedir. Dizler ve kalçalar da etkilenebilir, ancak kalça tutulumu daha şiddetli veya uzun süredir devam eden hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir. Dizdeki sinovit, popliteal bölgede baker kisti gelişimine yatkınlık oluşturabilir.

Ayak tutulumu genellikle erken dönemde MTP eklemlerde görülmektedir. Eroziv hasar, ayak parmaklarının yana kaymasına ve metatarsal başların plantar subluksasyonuna neden olur.

RA'da dizde birçok değişiklik görülür. Efüzyon diz tutulumun yaygın bir özelliğidir ve muayenede kolaylıkla saptanabilir. Bu durum fleksiyon kısıtlılığına yol açar. Diz sinoviti kontrol altına alınamazsa deformitelere, bağ gevşekliğine ve kuadriseps atrofisine yol açabilir. Femoral kondillerin ve tibial platonun erozyonu, genu varus veya genu valgus ile sonuçlanabilir. Popliteal bölgede gelişen Baker kist rüptürü derin ven trombozu ve akut tromboflebiti taklit edebilir (67).

Kalçaların tutulumu tipik olarak sadece yerleşik hastalıkta ortaya çıkar. Kalça hastalığı en sık olarak kasıkta, uylukta veya belde ağrı olarak kendini gösterir veya ayakta dururken, hareket ederken dize doğru yayılır.

Aksiyel Tutulum

Aksiyel tutulum servikal tutulum dışında oldukça nadir görülür. Sinovyal eklemi olan atlantoaksiyel eklem tutulumu uzun süreli hastalığı olanlarda ve yüksek hastalık aktivitesi olanlarda görülebilmektedir. Atlantoaksiyel mesafenin >3 mm olması durumunda ise atlantoaksiyel subluksasyon görülebilmektedir (68).

Ekstraartiküler Bulgular

RA'nın merkezi patolojisi, diartrodial eklemlerin sinoviyumu içinde gelişir, ancak özellikle ağır eklem hastalığı olan hastalarda eklem dışı organlar ve dokular da etkilenebilir. Eklemler ve diğer dokular arasındaki birçok farklılığa rağmen, eklem dışı bölgelerdeki değişikliklerden de sinovyal patolojide rol alan aynı sitokinlerin çoğu sorumlu tutulmaktadır.

RA genel ağrı, sabah tutukluğu, ateş, kilo kaybı ve yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomları içerebilir. Bu semptomlar eklem tutulumundan birkaç ay önce ortaya çıkabilir. En sık görülen cilt hastalığı romatoid nodüllerdir. Daha az sıklıkla cilt ülserleri, nötrofilik dermatozlar, ürtikeryal döküntüler görülebilmektedir. Raynoud fenomeni bir çalışmada yaklaşık %25 hastada görülmüştür (69).

Sjögren sendromu dışındaki göz tutulumu, RA'lı hastalarda nadirdir. Kuru göz dışında sklerit, episklerit ve çok daha az sıklıkla üveit ve periferik ülseratif keratit görülebilir.

RA'da pulmoner tutulum sıklıkla görülse de her zaman klinik olarak tanı konulmaz. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Otopsi çalışmalarında, bireylerin %50 kadarında plevra tutulumu bildirilmektedir. Ancak klinik olarak bu tür vakaların sadece yaklaşık %7 ila %10'unda saptandığı görülmüştür (70). Parankimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir. Bazen kavitasyon yapabilir ve plevral efüzyon, pnömotoraks, bronkoplevral fistüller, hemoptizi ve enfeksiyona yol açabilirler. İntertisyel Akciğer Hastalığı (İAH) ömür boyu riski toplum temelli bir popülasyonda RA'lı hastalarda %7.7 olarak saptanmıştır (70).

Genellikle olağan intertisyel pnömoni (UIP) ve nonspesifik intertisyel pnömoni (NSİP) paterni görülmektedir. İAH genellikle uzun hastalık süresi, RF ve ACPA antikoru pozitif, sigara içenlerde gözlenmektedir.

RA'da kardiyak tutulum kalp ve vasküler tutulumla bağlı gelişebilmektedir. Perikardit en sık görülen tutulum şekli olup genellikle asemptomatiktir ve otopsi serilerinde %50'ye varan sıklıkta bulunmuştur (71). Miyokardit, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı da görülebilmektedir.

Karpal tünel sendromu en sık gözlenen nörolojik tutulumdur. C1-C2 eklem tutulum varlığında miyelopati riski oluşmaktadır.

Hematolojik belirtilerin çoğu hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkilidir. Anemi en sık rastlanan parametre olup sıklıkla kronik hastalık anemisi ile uyumludur. Aktif hastalıkta trombositoz görülebilmekte iken trombositopeni nadiren görülmektedir. Nötropeni genellikle splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromunda gözlenmektedir. Lenfoma riski RA'lı hastalarda artmaktadır (72).

RA'ya bağlı primer renal tutulum nadir olarak görülür. Genellikle sekonder amiloidoza bağlı ve ilaç toksisitesine bağlı renal fonksiyon bozukluğu gözlenir.

Sistemik vaskülit RA'da nadirdir ancak sıklıkla 10 yıldan uzun süren Şiddetli ve uzun süreli hastalıkta görülür. Sigara kullanımı, eşlik eden periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, eroziv ve nodüler RA, artmıŐ romatoid vaskülit risk ile ilişkilendirilmiştir (73).

2.1.6. Tanı

RA tanısını tek başına koyduracak herhangi bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Tanı genel olarak klinik olarak konulmaktadır. Simetrik inflamatuvar poliartrit ile gelen hastalarda RA'dan Őphelenilmelidir. Tanı konulmadan önce diğer inflamatuvar ve enfeksiyöz artrit yapan nedenler dıŐlanmalıdır. American College of Rheumatology (ACR) tarafından daha çok bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere ilk olarak 1958 yılında RA sınıflandırma kriterleri yayınlanmıŐ olup 1987 yılında revize edilmiştir. Bu kriterler daha çok yerleşik RA hastalarını tanımlamaktadır (74). Dolayısıyla hastalığı daha erken dönemlerinde saptamak açısından 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni sınıflama kriterleri yayınlandı (Tablo-1) (75). Bu kriterlere göre en az 1 eklemde tanımlanmış kesin sinoviti olan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmadığı hastalarda 6 puan ve üzeri alanlar kesin RA kabul edilir.

Tablo-1: 2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

	Puan
A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (-/+ büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5
B. Seroloji	
Negatif RF ve anti-CCP	0
Düşük titrede pozitif RF veya anti-CCP	2
Yüksek titrede pozitif RF veya anti-CCP	3
C. Akut faz yanıtları	
Normal ESH ve CRP	0

Yüksek ESH veya CRP	1
D. Semptom süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	

RF: Romatoid faktör, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, CRP: C-reaktif protein

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Tipik bulgular, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ve/veya C-reaktif protein (CRP)'nin yükselmiş seviyeleridir. Aktif inflamatuvar hastalıkta trombositoz ve lökositoz görülebilir. Azalmış hemoglobin de sıkça görülür. Serum demiri düşebilir, ancak akut faz reaksiyonunun bir yansıması olarak ferritin konsantrasyonu artabilir. Karaciğer fonksiyon testleri ve kreatinin idrar tetkiki dahil olmak üzere altta yatan karaciğer veya böbrek anormalliklerine ilişkin herhangi bir belirti olup olmadığını belirlemek için genel bir laboratuvar taraması yapmak için önemlidir. RF ve ACPA varlığı daha şiddetli bir hastalık seyri ile ilişkili olduğundan, RF ve ACPA testleri hastalığın hem teşhisi hem de prognozu için önemlidir. Diğer immünolojik incelemeler ayırıcı tanı için önemli olabilir. Antinükleer antikor (ANA) testi diğer sistemik bağ dokusu hastalığına dair klinik bulgular varlığında yapılabilir. ANA varlığının RA'da herhangi bir prognostik değeri olduğu gösterilmemiştir.

2.1.8. Görüntüleme

RA'da eklem hasarını teşhis etmek için konvansiyonel radyografik incelemeler '*altın standart*' olmaya devam etmektedir. Yeni teşhis edilen RA'lı hastaların çoğunda herhangi bir eroziv değişiklik olmadığından X-ışını incelemesinde erozyon olmaması RA tanısını dışlamaz. Birçok hastada başlangıçta tamamen normal röntgen bulguları veya sadece yumuşak doku şişmesi ve periartiküler osteopeni olabilir. Zamanla eklem aralığında daralma, subluksasyonlar ve erozyonlar gözlenebilir. El, el bilekleri ve ayakların radyografik görüntülemesi başlangıç muayenesi ve hastalığın müteakip takibi için önemlidir. Hastalığın erken evrelerinde yılda bir kez kontrol el ve ayak radyografileri önerilir (76).

Ultrasonografi (USG), hem hastalığın başlangıcında tanıya yardımcı olmak için hem de hastalık seyri boyunca hastalık aktivitesini değerlendirmek için subklinik sinovitin, tenosinovitin tanımlanmasında yardımcı olabilir. Doppler ve gri skala değişiklikleri, RA parmak eklemlerindeki inflamasyon ve destrüksiyon belirtilerini saptamada, klinik ve radyografik görüntülemeye göre özgülük kaybı olmaksızın daha duyarlı olduğu bulunmuştur

(77). USG, daha küçük eklemlerdeki erozyonları hastalığın erken evresinde ve genellikle geleneksel radyografilerde erozyon görülmeden önce tespit edebilir. Bu, özellikle ikinci, beşinci MKP eklemleri, birinci ve beşinci MTP eklemleri için geçerlidir.

El bileği ve parmak eklemlerinin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), hastalığın erken teşhisi ve evrelemesi için önemli bir görüntüleme aracı olabilir. Görüntüleme prosedürü gadolinyum kontrastı ile gerçekleştirildiğinde sinovitin saptanması artar. Kemik iliği ödemi de sonraki erozyonların habercisi olarak kabul edilen tipik bir bulgudur. Bununla birlikte, kemik iliği ödemi, osteoartrit gibi diğer eklem hastalıklarında da görülebilen oldukça nonspesifik bir bulgudur. Erozyonlar MRG ile geleneksel radyografiden daha erken görülür (78).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

RA'nın özellikle her zaman klasik poliartiküler simetrik tarzda mevcut olmadığı göz önüne alındığında ayırıcı tanısı geniştir. Bir hastayı mevcut ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre sınıflandırmak için bir ön koşul olan RA'yı benzer hastalıklardan ayırt etmek gereklidir.

Artrit akut başlangıçlı olduğunda, enfeksiyöz artriti dışlamak gerekir. Bakteriyel (septik) artrit genellikle bir eklemi etkiler ve ateş, lökositoz ve bitkinlik gibi ciddi bir klinik tabloya neden olurken, viral artrit genellikle RA'ya benzer bir poliartiküler tarzda ortaya çıkar ve bazen bir döküntü eşlik edebilir. Parvovirus B19 gibi bir enfeksiyon için, enfeksiyon kaynağı olarak küçük çocuklarla olası teması araştırmak için öykü almak özellikle önemlidir. Parvovirus B19, hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), kızamıkçık ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) için serolojik testler, yeni başlayan oligoartrit veya poliartrit varlığında yapılmalıdır. HCV ile ilişkili artrit, yüksek bir RF titresi (genellikle kriyoglobulinler ile birlikte) görülürken ACPA titresi yüksek değildir. HCV, HIV ve ayrıca Lyme ve gonokokal artrit ile ilişkili artritler daha kronik bir seyir izleyebilir.

Reaktif artrit enfeksiyöz artritlerden farklı olarak, akut veya subakut başlangıçlı steril bir oligo-poliartrit olarak tanımlanır, genellikle ayak bileklerini ve dizleri asimetrik bir şekilde etkiler, ancak ellerde simetrik bir poliartrit de yapabilir. Reaktif artritte RF negatiftir ve çoğu vakada kendi kendini sınırlar, ancak aynı zamanda tekrarlayan bir şekilde kalıcı olabilir.

El osteoartriti (OA), özellikle yaşlı ve orta yaşlı popülasyonda elleri etkileyen kronik poliartritin en sık ayırıcı tanısıdır. Birkaç farklı özelliği RA'dan farklılaşmayı nispeten net hale getirir. OA, inflamatuvar olmayan eklem ağrısı, normal serum inflamatuvar belirteç seviyeleri ve inflamatuvar olmayan sinovyal sıvı paterni ile karakterizedir. Ayrıca ellerin (DIP) ve birinci karpometakarpal (KMK) eklemlerini tercih ederek radyokarpal ve MKP eklemleri tutmaz.

Psoriatik artrit (PsA), hem RA hem de OA'dan ayırt etmek için önemli bir antitedir. RF negatif (seronegatif) artritlerin spektrumuna aittir ve her zaman sedef hastalığı ile birlikte görülmeyebilir. Sedef hastalığı için kapsamlı bir tarama (tırnaklar ve göbek, kafa derisi, arka kulak kepçesi ve kalçalar gibi daha az görünen cilt alanları dahil) ve ayrıntılı bir entezit, daktilit ve diğer periferik spondiloartritlerin eklem dışı belirtilerinin öyküsü alınmalıdır. Artrit, RA kadar eroziv olabilir, ancak DİP'lerde daha fazla görülür ve OA'ya benzemesine rağmen genellikle daha destrüktiftir. Radyografik görüntüleme kemik proliferasyon belirtileri PsA için tipik olup RA'da görülmez.

Polimiyaljiya romatika (PMR), yaşlı popülasyonda yeni başlangıçlı simetrik poliartritin (LORA) en önemli ayırıcı tanısı olan seronegatif geç başlangıçlı RA'ya benzemektedir. Benzerliğine rağmen, LORA tipik olarak miyaljilerle ortaya çıkmaz ve daha yaygın olarak daha büyük eklemleri etkileyen PMR'den farklı olarak genellikle ellerin küçük eklemlerini etkiler. Yaşlılarda ani başlangıçlı poliartrit ayrıca paraneoplastik sendromlar, ilaca bağlı lupus ve gode bırakan ödemli (RS3PE) remitting seronegatif simetrik sinovit ile ilişkili olabilir.

Bağ dokusu hastalıkları (BDH'lar, kollajenozlar), daha genç ve orta yaşlı hastalarda başlangıçlı daha yaygın olan bir diğer önemli, ancak daha az sıklıkta ayırıcı tanıda yer almaktadır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), artraljiler ve simetrik poliartritin yanı sıra deformiteleri olan RA'nın geri dönüşümlü bir taklidi olan Jaccoud artropatisi ile ortaya çıkabilir. SLE'li hastalarda RF pozitif eroziv artrit, RA ve SLE'nin örtüşen bir sendromu olarak kabul edilir ve sıklıkla '*rhupus*' olarak adlandırılır.

Kristal birikim bozuklukları (gut ve kalsiyum pirofosfat birikimi bozukluğu, CPPD), en yaygın olarak oligo veya monoartrit olmak üzere çeşitli artrit modellerine neden olabilir. Her ikisinin de yaklaşık %10'unda bir poliartiküler patern gelişir ve RA'ya benzeyebilir. USG ve çift enerjili Bilgisayarlı tomografi (BT) kristal birikimi belirtilerinin saptanmasına yardımcı olabilir. Yeterince tedavi edilmezse gut, romatoid nodüllerle RA'yı taklit eden kronik bir tofusöz bozukluğa dönüşebilir.

2.1.10. Tedavi

RA hastaları için yönetim stratejileri, sinovitin kontrolüne ve eklem hasarının önlenmesine yöneliktir. Tedavi yaklaşımları, erken hastalık seyrinde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisinin kullanılmasıyla remisyon veya düşük hastalık aktivitesini sağlamayı ve sürdürmeyi amaçlar. RA için kapsamlı bir yönetim programı, yalnızca ilaç tedavisini değil, aynı zamanda hasta eğitimini içeren psikososyal tedaviler, dinlenme, fiziksel aktivite ve egzersizin uygun kullanımı, fiziksel ve mesleki terapi, ve beslenme ve diyet

danışmanlığı gibi farmakolojik olmayan müdahaleleri de içerir. Kalıcı eklem hasarı gelişen durumlarda cerrahi tedavi gerekebilmektedir.

RA'lı hastaların yönetiminde ACR ve EULAR kılavuzlarında önerilen önemli olan birkaç genel ilke vardır (79,80). Kısaca bunlara değinilecek olursa;

- ✓ Hastalığın değerlendirilmesi ve bakımı bir romatolog tarafından yapılmalı
- ✓ Güvenlikten ödün vermeden minimum hastalık aktivitesi durumu olarak tanımlanan hastalık aktivitesinin sıkı kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesi
- ✓ RA teşhisi konan tüm hastaların, ortak bir karar verme sürecinin ardından DMARD tedavisi ile tedaviye başlanması
- ✓ DMARD'lar etkili olana kadar semptomların kontrolüne yardımcı olmak için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve glukokortikoidler (GK'lar) dahil antiinflamatuvar tedavilerin kullanımı
- ✓ Hastalığın seyrini komplike hale getirebilecek komorbid durumların tanımlanması, yönetimi ve önlenmesini içermektedirler.

Farmakolojik Tedaviler

Tedaviye yaklaşım, aktif RA teşhisi konan tüm hastaların, hastalığa bağlı hasarı önlemek, durdurmak veya geciktirmek için DMARD alması gerektiğine dair yaygın olarak kabul gören görüşe dayanmaktadır (79,80). DMARD'lar genel olarak 3 grup olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar; konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD), biyolojik DMARD (bDMARD) ve hedefe yönelik DMARD (tsDMARD)'lardır. Genel olarak bir csDMARD veya csDMARD kombinasyonları ile tedaviye başlanması öneriliyor. Başlangıç csDMARD olarak herhangi bir kontraendikasyon yok ise Mtx ile başlanması öneriliyor. DMARD tedavisinin başlangıcında Mtx alamayan veya almak istemeyen hastalarda leflunomid, sülfasalazin (SSZ), hidroksiklorokin (HQ) veya komorbiditelere, hasta tercihlerine, düzenleyici kılavuza ve hastalık şiddetine bağlı olarak bir TNF inhibitörü (TNFi) önerilmektedir. DMARD tedavisine yanıt beklerken inflamasyonun ilk semptomatik kontrolü için NSAID'ler ve/veya GK'lar (sistemik ve/veya intraartiküler) eklenmesi önerilmekte olup tek veya birincil tedavi olarak NSAID'ler veya GK'lar önerilmemektedir. Üç ila altı ay sonra uygun dozlarda Mtx monoterapisi ile remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde edilemeyen hastalarda csDMARD kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Kombinasyon tedavisine yanıt alınamayanlarda ise bDMARD veya tsDMARD tedavisine geçiş önerilmektedir.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAID'ler, öncü molekül araşidonik asidi çeşitli prostaglandinlere dönüştüren siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe ederler.

NSAID'lerden beklenebilecek faydalı etkiler hastanın hastalık aktivitesi, ağrı ve sabah tutukluğuna ilişkin genel değerlendirmesinde iyileşmedir. Bu ilaçların eritrosit sedimentasyon hızı, eklem şişmesi veya radyolojik ilerleme üzerinde hiçbir etkisi yoktur. NSAID'ler, DMARD'lar gibi RA hastalık seyrini değiştirmezler, yani aktif RA'da DMARD'ların yerini tutmadıkları anlamına gelir, çünkü eklem hasarı, artan ağrı eşiği nedeniyle muhtemelen daha yüksek bir oranda devam edecek ve iltihaplı eklemlerin daha kolay aşırı kullanımına yol açacaktır (81).

Glukokortikoidler

GK'lar iyi tanımlanmış etkileri olan benzersiz bir ilaç sınıfıdır. Hızlı ve etkili etki biçimleri, iyi karakterize edilmiş pleiotropik, anti-inflamatuar ve immünsüpresif etkileri ve tıpta uzun bir kullanım geçmişi nedeniyle RA dahil bir dizi kronik inflamatuvar durumun tedavisinde paha biçilmezdirler. GK'ların etkinliği iyi bilinmesine ve toksisitelerine ilişkin çalışmaların çoğu düşük kaliteli ve kısa süreli olmasına rağmen, EULAR görev gücü, özellikle orta ila uzun vadede GK toksisitesinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ve bu nedenle GK'ların dikkatli ve tercihen yalnızca kısa süreler için kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu nedenle GK'lar, kümülatif toksisitesi nedeniyle GK dozajını azaltmak veya GK'yı klinik durumun izin verdiği en kısa sürede durdurmak amacıyla bir DMARD'ın tam etkiye ulaşmasını beklerken '*köprü tedavisi*' olarak sınırlı bir süre için önerilmektedir.

Konvansiyonel DMARD'lar

Konvansiyonel sentetik DMARD'ların etkili antiromatizmal ilaçlar olarak kullanımı, yakın zamanda piyasaya sürülen bDMARD ajanlarının aksine, ampirik verilere dayanmaktadır. En yaygın olarak kullanılan csDMARD'lar arasında Mtx, SSZ, HQ ve leflunomid bulunur. HCQ genellikle Mtx ile kombinasyon halinde ve nadiren tek başına kullanılır. GK'lar, bir DMARD etkisine sahip olsalar da, özellikle köprüleme tedavisi olarak, yani DMARD'ların tam etkinliği görülmeden önce hastalık aktivitesini hızla kontrol etmek için kısa süreli tedavi olarak kullanılırlar. Bu nedenle csDMARD'lar, RA'nın farmakolojik tedavisinde ilk adım olarak kabul edilir ve hastalık aktivitesini azaltmak, eklem hasarını kontrol etmek ve sakatlığı önlemek için tüm hastalarda tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır.

Mtx, uygun etkinlik/toksisite oranı nedeniyle hem monoterapide hem de kombinasyon tedavisinde RA tedavisinde temel ilaçtır. Uzun süreler boyunca etkililiği bilinmekte ve diğer csDMARD'lardan daha iyi bir toksisite profiline ve biraz daha hızlı etki başlangıcına sahiptir. Radyografik ilerleme üzerinde kanıtlanmış etkinliği olan ilk geleneksel DMARD'lardan biridir. Mtx, folik aside benzer ve dihidrofolat redüktaz (DHFR) gibi folat bağımlı enzimlerin kompetitif bir inhibitörüdür. Bu enzimler, DNA ve RNA'nın pirimidin sentezinde ve de novo

purin sentezinde yer alır. Mtx tarafından DHFR inhibisyonu, DNA, RNA ve protein sentezi için gerekli olan tetrahidrofolatların tükenmesine yol açar. Mtx'in etkilerini uyguladığı mekanizmalar karmaşıktır ve henüz tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Mtx'in purin ve pirimidin metabolizması üzerindeki etkilerine bağlı olarak T hücresi proliferasyonunun inhibisyonu, T hücresi sitotoksitesinin önlenmesi için gerekli transmetilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu, monositlerin ve diğer hücrelerin alımında değişikliklere yol açan glutasyon metabolizmasına müdahale, iltihaplı eklem ve endojen anti-inflamatuvar aracı madde adenosinin salınımının teşvik ettiği düşünülmektedir. (82). Mtx esas olarak (%80-90) böbrekler tarafından atılır, dolayısıyla böbrek yetmezliği durumunda Mtx atılımı azalır ve dolayısıyla toksisite artar. Etki başlangıcı yaklaşık 4-8 haftadır ve maksimum klinik etkinlik genellikle ilk 6 ayda elde edilir. Mtx ayrıca fonksiyonel indeksler aracılığıyla değerlendirilen yaşam kalitesini iyileştirir ve yapılan bir çalışmada hastaların %12-33'ünde steroid kesilmesine izin verdiği saptanmıştır (83). Mtx, 0.3 mg/kg/hafta optimal dozda oral veya parenteral (deri altı veya kas içi) uygulanabilir. Yüksek dozlar kullanıldığında, dozun bölünmesi biyoyararlanımı artırabilir (84). En sık oral yol kullanılsa da, yetersiz klinik yanıt veya gastrointestinal (GİS) intoleransı olan hastalarda parenteral yol tercih edilebilir. Schiff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $Mtx \geq 15$ mg/gün dozlar için parenteral uygulamada biyoyararlanım daha iyi olduğu gösterilmiştir (85). Uyumluluğu sağlamak ve uygulama hatalarından kaçınmak için, Mtx'in reçete formunda belirli bir gün belirtilmesi önerilir. Düzenli biyolojik izleme önerilir ve her 1-3 ayda bir hemogram, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve albümin testini içeren tetkikler istenmelidir. Mtx, etkinlik kaybı olmaksızın GİS yan etkileri (%26 göreceli risk azalması) ve transaminaz yükselmelerine bağlı advers olayların insidansını azaltmak için düşük doz folik asit ile birlikte verilmelidir. Literatürün sistematik bir incelemesinde, mukozal yan etkilerde azalmaya yönelik bir eğilim bildirilmiştir, ancak yetersiz raporlama nedeniyle hematolojik sonuçlar hakkında herhangi bir sonuca varılamamıştır (86). Karşı etkilerden kaçınmak için 5-10 mg/hafta dozunda verilen folik asit genellikle Mtx'ten 24-48 saat sonra önerilir. Mtx artışlarına paralel olarak daha yüksek dozlarda folik asit kullanılabilir, ancak ikinci durumda, Mtx alımından sonraki 24 saat içinde folik asit reçete edilmemelidir. Folinik asit (indirgenmiş folat), vitaminin dihidrofolat redüktaz ile tetrahidrofolata metabolik olarak indirgenmeden önceki formu, 1 mg/kg gün dozunda akut Mtx toksisitesiyle mücadelede folik asitten daha güçlü olabilir (86). Mtx'e karşı advers reaksiyonlar siktir ve hastaların yarısından fazlasında görülür. Bazı hastalarda birkaç klinik veya biyolojik yan etki gelişebilir. Bu yan etkiler hepatotoksisite, hipersensitivite pnömonisi, kemik iliği aplazisi, enfeksiyonlar, malignite, döküntü, aftöz stomatit, GİS yakınmalar olarak listelenebilir.

Toksisite için hazırlayıcı faktörler yüksek doz, uzun süreli maruziyet, ileri yaş, böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi, viral veya alkolik hepatit ve diğer antifolat ilaçların eşzamanlı kullanımı gösterilebilir. Mtx teratojenik olup gebe veya emziren kadınlara verilmemelidir (87).

Leflunomid, bir izoksazol türevi ve aktif metaboliti malononitrilamid A771726 olan bir ön ilaçtır. De novo pirimidin sentezini inhibe ederek, TNF ile indüklenen hücrel etkilerin baskılanması ve MMP'lerin ve osteoklastların inhibisyonu gibi çeşitli antiproliferatif ve antiinflamatuvar sonuçlara yol açar. Leflunomid'in Mtx kadar etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve şu an için bu endikasyonda en iyi alternatiftir. Leflunomid monoterapisi, hem erken hem de yerleşik RA'da hastalık belirtilerini kontrol etmede ve radyografik hasarı yavaşlatmada Mtx ile karşılaştırılabilir (88). Leflunomid, fetal ölüm riskini artırabilir ve teratojenik etkilere sahip olabilir ve yalnızca yakın zamanda gebelik planlanmıyorsa başlanmalıdır. Veri eksikliği nedeniyle emziren kadınlarda leflunomid kullanmamak daha güvenlidir (89). Leflunomid kullanımına yönelik diğer kontrendikasyonlar arasında karaciğer hastalığı, şiddetli böbrek yetmezliği, şiddetli immün yetmezlik ve rifampisin tedavisi yer alır. Karaciğer enzimlerinde yükselme, ishal, kilo kaybı, saç dökülmesi, yüksek tansiyon, döküntü ve lökopeni dahil yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir. Leflunomidin neden olduğu pnömoni vakaları ve geri dönüşümlü aksonal duyuşal motor periferik nöropati de tarif edilmiştir.

SSZ, kolonik bağırsak florası yoluyla sülfapiridin ve 5-aminosalisilik aside (5-ASA) metabolize olan ve emildikten sonra daha fazla metabolize edilen bir 5-ASA türevidir. Sülfapiridin, etki mekanizması tanımlanmamış olmasına rağmen, RA ve romatizmal hastalıklarda aktif kısımdır. SSZ, GİS semptomlar veya merkezi sinir sistemi toksisitesi (baş ağrısı, baş dönmesi) ve döküntü gibi yan etkilere neden olabilir. Emziren kadınlarda dikkatli kullanılmasına rağmen, hamilelikte nispeten güvenli olan birkaç DMARD'dan (HQ ve düşük doz GK'lar ile birlikte) biridir. Erkeklerde SSZ, geri dönüşümlü oligospermiye neden olabilir.

Antimalaryal ajan olanHQ 4-aminokinolin türevidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Asidik sitoplazmik veziküller içinde hücrelerin içinde yoğunlaşır, asitte değişikliklere neden olur ve oto antijenik peptitlerin işlenmesine müdahale eder. Antimalaryal ajanların nükleik asitlerle etkileşime girebildiği ve endozomal Toll benzeri reseptör (TLR) aktivasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir, bu da doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu modüle etmek için potansiyel bir mekanizma önermektedir (90). En korkulan advers olay, düşük dozlarda (HQ <5 ila 6.5 mg/kg/gün) nadiren ortaya çıkan retinopatidir. Retina toksisitesi riski, uzun süreli kullanım (5-7 yıldan sonra %1 veya kümülatif doz 1000 mg), böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, yaş >60, obezite, tamoksifen kullanımı,

retina ve maküler hastalık, genetik polimorfizmler ile artar. İlaç izlemi, uygun göz yönetimini içermelidir. Amerikan Oftalmoloji Koleji'nin son tavsiyeleri, ilaca başladıktan sonraki ilk yıl içinde, daha sonra 5 yılda bir makülopatiyi dışlamak için bir temel değerlendirme önermektedir (91). Bu değerlendirme şunları içermelidir: fundus muayenesi, görme alanları, multifokal elektoretinogram (mfERG) ve/veya fundus oto floresansı, artı makülopati varsa spektral alan optik koherens tomografisi (OCT). Önerilen dozlarda 5 yıla kadar toksisite riski %1'in altındadır. Baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü, kaşıntı, hafif mide ve bağırsak şikayetleri (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın krampları ve ishal) bazen ilacın kesilmesini gerektirir, ancak rutin laboratuvar izlemesi gerekmez. Cilt pigmentasyonu ve alopesi oluşabilir. Nöromiyopati, hematolojik yan etkiler (lökeni, trombositopeni, anemi) ve antimalaryal ilaçlara bağlı atriyoventriküler blok nadir görülen komplikasyonlardır.

Biyolojik DMARD'lar

Bu grupta TNFi'leri (İnfliximab, adalimumab, etanercept, sertolizumab, golimumab), abatacept (T hücre ko-stimülatör blokörü), rituximab (CD-20 antikoru), tosilizumab (IL-6 inhibitörü) yer almaktadır. Bunların genel özelliklerine Tablo-2 ve Tablo-3'te değinilmiştir.

Biyolojik ajanlar başlanmadan önce genel olarak ciddi enfeksiyon, tüberküloz, hepatit, demiyelinizan hastalıklar ve kalp yetmezliği açısından gözden geçirilmelidirler.

Tablo-2: TNFi'lerinin Genel Özellikleri

	İnfliximab	Etanercept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Etki mekanizması	Şimerik monoklonal antikor	Füzyon reseptör proteini	İnsan monoklonal antikor	Fab kısmı PEG zinciri ile konjuge edilmiş humanize monoklonal antikor	İnsan monoklonal antikor (Dolaşan ve membrandaki TNF'ye karşı)
Uygulama şekli ve dozu	IV Başlangıçta 3-5 mg/kg 0.,2. ve 6. haftalarda, sonra 6-8 haftada bir	SC 50mg/hafta	SC 40mg/2hafta	SC Başlangıçta 400 mg 0.,2 ve 4. haftalarda sonra 200mg/2hafta	SC 50mg/ay
Ortalama yarı ömrü	10 gün	3-4 gün	15 gün	10-15 gün	12-15 gün
Genel KE	Aktif ve/veya kronik enfeksiyon Geçmişte şiddetli veya kötü/tedavi edilmemiş enfeksiyon öyküsü (tüberküloz +++) Etkin maddeye veya bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık Demiyelinizan hastalıklar ve/veya retro-orbital optik hastalık		Neoplazi veya malign kan hastalığı <5 yıl Konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıf III/IV ve ejeksiyon fraksiyonu ≤%50) Canlı atenüe aşılarda		

Tedavi öncesi tarama	Enfeksiyonları gözden geçirme Hasta eğitimi Aşılama planını gözden geçirme Laboratuvar testleri, hemogram, KCFT, BFT, açlık glukoz ve lipid profili Hepatit serolojisini tarama ANA testi	Aktif veya latent tbc taraması PA-AC grafisi
-----------------------------	--	---

TNF:Tümör nekrozis faktör, KE:Kontraendikasyon

Tablo-3:Diğer bDMARD'lar

	Ritüksimab	Abatacept	Tosilizumab
Etki mekanizması	Anti-CD20 antikor	CTLA4 lenfosit ko-stimülasyon blokörü	İL-6 reseptör blokörü
Uygulama şekli ve dozu	IV 14 gün arayla 1 gram olmak üzere 2 gram/6 ay	IV Başlangıçta 10 mg/kg 0.,15. Ve 30. günlerde, sonrasında ayda bir SC 125 mg/hafta	IV 8mg/kg/4 hafta SC 162 mg/hafta
Ortalama yarı ömrü	20-22 gün	15 gün(IV)	12-15 gün(IV)
Genel KE	İlaça karşı hipersensitivite Ciddi enfeksiyon KKY Evre3/4	İlaça karşı hipersensitivite Ciddi enfeksiyon	İlaça karşı hipersensitivite Ciddi enfeksiyon
Dikkat edilmesi gereken durumlar	Düşük IgG seviyeleri Lenfopeni Hepatit, HIV Nötropeni	DM MGUS Malignite	Aktif KC hastalığı, KC yetmezliği Nötropeni Trombositopeni Dislipidemi KVH Demyelinizan hastalık
Tedavi öncesi tarama	Enfeksiyonu dışlamak <5 yıl malignite KKY Hasta eğitimi Gebelik Aşılama planı Hemogram, KCFT, BFT açlık glukoz ve lipid profili Hepatit, HIV bakılması PA-AC grafisi		

bDMARD:biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar, KE:Kontraendikasyon, KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği

Hedefe yönelik DMARD'lar

Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar spesifik sinyal iletim moleküllerine müdahale eden hedeflenmiş moleküllerdir. RA tedavisi için şu anda mevcut olan tek tsDMARD, Janus kinaz (JAK) inhibitörleridir. Tofacitinib, Baricitinib ve upadacitinib günümüzde RA tedavisinde kullanılmaktadırlar. Tofacitinib daha çok JAK-1, JAK-3 selektif iken, Baricitinib JAK-1, JAK-2 ve Upadacitinib daha çok JAK-1 selektiftir. İlaça karşı hipersensitivite durumlarında, aktif tüberküloz, ciddi enfeksiyon, şiddetli KC yetmezliğinde, gebelik ve emzirmede kontraendikedirler. Kardiyovasküler hastalık riski olanlarda dikkatli kullanılmalıdırlar.

ACR 2021 Önerileri

Bu kılavuzda 7 şiddetli, 37 şartlı öneri bulunmaktadır.

➤ Orta ila yüksek hastalık aktivitesi olan DMARD-naif hastalar için öneriler

- 1- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda HQ veya SSZ yerine şiddetle tavsiye edilir.
- 2- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda leflunomid yerine şartlı olarak önerilir.
- 3- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda bDMARD veya tsDMARD monoterapisi yerine şiddetle önerilir.
- 4- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda ikili veya üçlü csDMARD yerine şartlı olarak önerilir.
- 5- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda Mtx artı bir TNFi yerine şartlı olarak önerilir.
- 6- Mtx monoterapisi orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda metotreksat artı TNFi olmayan bDMARD veya tsDMARD yerine şiddetle tavsiye edilir.

➤ Glukokortikoidler için öneriler

- 7- Kısa süreli (<3 ay) GK'lar olmadan bir csDMARD'ın başlatılması, orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda kısa süreli GK'larla bir csDMARD'ın başlatılması yerine şartlı olarak önerilir.
- 8- Uzun süreli (≥3 ay) olmayan GK'lar ile bir csDMARD'ın başlatılması, orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda uzun süreli GK'lar ile bir csDMARD'ın başlatılması yerine şiddetle tavsiye edilir.

➤ Düşük hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalar için öneriler

- 9- Düşük hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda, HQ diğer csDMARD'lara göre şartlı olarak, SSZ Mtx'e göre şartlı olarak, Mtx leflunomid yerine şartlı olarak tavsiye edilir.

➤ Mtx hariç diğer csDMARD ile tedavi edilen ve orta-yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar için öneriler

- 10- Mtx monoterapisi, Mtx artı bDMARD veya tsDMARD kombinasyonu yerine şartlı olarak önerilir.

➤ Mtx uygulaması için öneriler

- 11- Mtx tedavisine başlayan hastalarda oral Mtx, sc Mtx yerine şartlı olarak önerilir.

12- Mtx'in 4 ila 6 hafta içinde en az 15 mg'lık bir haftalık dozda başlatılması/titrasyonunun, haftalık <15 mg doza başlatılması/titrasyonunununa şartlı olarak önerilir.

13- Oral haftalık Mtx'ı tolere etmeyen hastalar için, 24 saat boyunca bölünmüş dozda oral Mtx veya haftalık subkutan enjeksiyonlar ve/veya artan dozda folik/folinik asit kullanılması, alternatif DMARD(lar) yerine şartlı olarak tavsiye edilir.

14- Hedefte olmayan oral Mtx alan hastalarda, alternatif DMARD'ların eklenmesi/onlara geçilmesi yerine subkutan metotreksata geçilmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Hedefe ulaşmayan DMARD'larla tedavi edilen hastalarda tedavi değişikliği önerileri**

➤ **Hedefe yönelik tedavi (treat to target)**

15- Daha önce bDMARD, tsDMARD tedavisi almamış hastalarda olağan bakım yerine hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı şiddetle tavsiye edilir.

16- bDMARD'lara veya tsDMARD'lar yetersiz yanıt veren hastalarda, olağan bakım yerine şartlı olarak hedefe yönelik bir yaklaşım önerilir.

17- Düşük hastalık aktivitesinin minimum başlangıç tedavi hedefi, bir remisyon hedefi yerine şartlı olarak tavsiye edilir.

➤ **DMARD(lar)ın modifikasyonu**

18- Maksimum Mtx dozuna rağmen hedefe ulaşamayan hastalarda üçlü terapi (yani, SSZ ve HQ ilavesi) yerine bDMARD veya tsDMARD eklenmesi şartlı olarak önerilir.

19- bDMARD veya tsDMARD almasına rağmen hedefe ulaşmayan hastalarda farklı bir sınıftaki bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş, aynı sınıfa ait bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş yerine şartlı olarak önerilir.

➤ **GK'ların kullanımı**

20- GK alan hastaların hedefte kalması için GK'ların devamı yerine DMARD'ların eklenmesi/DMARD'ların değiştirilmesi şartlı olarak önerilir.

21- Hedefte olmayan DMARD alan hastalar için tek başına inraartiküler (IA) GK'lar eklenmesi yerine DMARD'ların eklenmesi/ DMARD'ların değiştirilmesi (IA GK ile birlikte veya değil) şartlı olarak tavsiye edilir.

➤ **DMARD'ların azaltılması/kesilmesi için öneriler**

22- Tüm DMARD'ların mevcut dozlarında devam ettirilmesi, bir DMARD'ın doz azaltılması yerine şartlı olarak tavsiye edilir, bir DMARD'ın kademeli olarak

kesilmesi yerine dozun azaltılması şartlı olarak önerilir ve en az 6 aydır hedefe ulaşan hastalar için bir DMARD'ın aniden kesilmesi yerine kademeli olarak kesilmesi şartlı olarak önerilir.

23- DMARD'ı kesmek isteyen üçlü tedavi alan hastalarda HQ kademeli olarak kesilmesi yerine, SSZ tedavisinin kademeli olarak kesilmesi şartlı olarak önerilir.

24- Mtx artı bir bDMARD veya tsDMARD alan, bir DMARD'ı kesmek isteyen hastalarda, bDMARD veya tsDMARD'ın kademeli olarak kesilmesi yerine Mtx'in kademeli olarak kesilmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Spesifik hasta popülasyonları için öneriler**

➤ **Subkutan nodüller**

25- Mtx, subkutan nodülü olan orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda alternatif DMARD'lara göre şartlı olarak önerilir.

26- Progresif subkutan nodülleri olan Mtx alan hastalarda Mtx'a devam etmek yerine Mtx olmayan bir DMARD'a geçilmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Akciğer hastalığı**

27- Klinik olarak hafif ve stabil hava yolu teşhisi konan veya parankimal akciğer hastalığı veya görüntülemeye tesadüfi hastalık saptanan orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda inflamatuvar artrit tedavisinde alternatif DMARD'lara kıyasla Mtx şartlı olarak önerilir.

➤ **Kalp yetmezliği**

28- CsDMARD'lara yetersiz yanıtı, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği olan hastalarda, TNFi olmayan bir bDMARD veya tsDMARD'ın eklenmesi, bir TNFi'nin eklenmesi yerine şartlı olarak önerilir.

29- TNFi alan ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda TNFi'ne devam edilmesi yerine TNFi olmayan bir bDMARD veya tsDMARD'a geçilmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Lenfoproliferatif hastalıklar**

30- Rituximab, önceden lenfoproliferatif bozukluğu olan orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda diğer DMARD'lara göre şartlı olarak önerilir.

➤ **Hepatit B enfeksiyonu**

31- Profilaktik antiviral tedavi, Hepatit B çekirdek antikoru pozitif olan (hepatit B yüzey antijeni durumundan bağımsız olarak) rituksimab başlanan hastalar için tek başına viral yük ve karaciğer enzimlerinin sık sık izlenmesi yerine şiddetle tavsiye edilir.

32- Profilaktik antiviral tedavi, hepatit B çekirdek antikoru pozitif ve hepatit B yüzey antijeni pozitif olan herhangi bir bDMARD veya tsDMARD başlanan hastalar için tek başına sık izleme yerine şiddetle tavsiye edilir.

33- Hepatit B çekirdek antikoru pozitif ve hepatit B yüzey antijeni negatif olan rituksimab veya tsDMARD dışında bir bDMARD başlanan hastalarda profilaktik antiviral tedaviye kıyasla tek başına viral yükün ve karaciğer enzimlerinin sık sık izlenmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)**

34- NAFLD olan, normal karaciğer enzimleri ve normal karaciğer fonksiyon testleri olan orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip DMARD-naif hastalarda alternatif DMARD'lara kıyasla Mtx şartlı olarak önerilir.

➤ **Enfeksiyon olmadan kalıcı hipogamaglobulinemi**

35- Enfeksiyon olmaksızın kalıcı hipogamaglobulinemi durumunda, hedefte olan hastalar için rituksimab tedavisine devam edilmesi farklı bir bDMARD veya tsDMARD'a geçmek yerine şartlı olarak önerilir

➤ **Önceki ciddi enfeksiyon**

36- Son 12 ay içinde ciddi enfeksiyonu olan, csDMARD monoterapisine rağmen orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda bDMARD veya tsDMARD eklenmesi yerine csDMARD eklenmesi şartlı olarak önerilir.

37- Son 12 ay içinde ciddi bir enfeksiyonu olan, orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda glukokortikoidlerin başlatılması/doz artırımı yerine DMARD'ların eklenmesi/DMARD'ların değiştirilmesi şartlı olarak önerilir.

➤ **Non-tüberküloz mikobakteriyel (NTM) akciğer hastalığı**

38- NTM akciğer hastalığı olan hastalarda mümkün olan en düşük GK dozunun kullanılması (mümkünse tedavinin kesilmesi) GK'ların doz modifikasyonu olmaksızın devam etmesine göre şartlı olarak önerilir.

39- NTM akciğer hastalığı olan csDMARD monoterapisine rağmen orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda bDMARD veya tsDMARD eklenmesi yerine csDMARD eklenmesi şartlı olarak önerilir

40- NTM akciğer hastalığı olan csDMARD'lara rağmen orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda, abatacept, diğer bDMARD'lara ve tsDMARD'lara göre şartlı olarak önerilir.

2.2. MISA Anketi

Deeksha Vijaykumar ve ark. tarafından RA'lı hastalarda Mtx intoleransını saptamak için "Methotrexate Intolerance and Severity Assessment in adults questionnaire (MISA)" anketi 2021 yılında geliştirilmiştir. Anket toplamda 10 sorudan oluşmaktadır. MISA anketinin orijinal versiyonunun iç tutarlılığı Cronbach α : 0.641 olarak bulunmuştur. ROC analizinde AUC değeri 0.904 (%95 CI) olarak oldukça yüksek bulunmuştur (10).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışmaya Ocak 2022 – Mart 2022 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne başvuran ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı alan, Mtx kullanan 130 hasta alındı. Çalışma öncesi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2021-GOKAE-0662 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı (EK-1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1-Hastaların 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış olmak
- 2-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 3-En az 3 aydır oral veya subkutan Mtx tedavisi alıyor olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1-Kognitif etkilenim olması
- 2-Gastrointestinal kanser öyküsü olması

3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Tüm hastaların hasta kodu, cinsiyet, yaş, eğitim süresi, meslek, boy, kilo, vücut-kitle indeksi, medeni durum, özgeçmiş, hastalık süresi, hastalık aktivite ve yaşam kalitesi ölçekleri, komorbiditeler, labaratuvar değerleri, radyografik özellikler ve kullandıkları ilaçlar gibi bilgiler kaydedildi. Klinisyene göre Mtx intoleransı olup olmadığı altın standart olarak kabul edildi.

Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan Sayısal Oranlama Skalası (NRS) 100 mm'lik bir çizginin on eşit parçaya bölünmesi ve her çizgiye 0'dan 10'a kadar puanların yerleştirilmesinden oluşur (13). 0 ağrının yokluğunu, 10 ise en yüksek şiddetli ağrıyı ifade eder.

Genel Fonksiyonel Durum

RA hastalarının fonksiyonel durumunu ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için sağlık değerlendirme anketi “Health Assessment Questionnaire, (HAQ)” kullanılacaktır. HAQ, 1978 yılında James F. Fries ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve artritli hastalarda kullanılan ilk disabilite anketlerindedir (92). Bu anket RA’lı hastalarda geliştirilmiş olsa da diğer romatizmal hastalıkları değerlendirme amacıyla da kullanılmaktadır. Toplamda 20 sorudan oluşmaktadır. Giyinme, oturup kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük yaşam aktivitelerinden oluşan 8 bölüm içermektedir.

Hastalık Aktivitesi

Hastaların hastalık aktiviteleri hastaların rutin kontrollerinde uzman doktor tarafından halihazırda doldurulmuş olan Disease activity score-28 (DAS-28) formlarından elde edilecektir. Hesaplama hassas ve şiş eklem sayısı, eritrosit çökme hızı, hastanın global değerlendirilmesi ve vizüel analog skala (VAS) ölçümlerinin özel tip hesap makinesinde değerlendirilmesi ile hesaplanır (93).

3.3. MISA Anketinin Oluşturulması

Çalışmaya 18 yaş üzeri Mtx kullanan RA tanısı almış en az 50 hastanın alınması planlandı. Hasta sayısı anketteki soru sayısı başına en az 10 hasta olacak şekilde hesaplandı (94). Çalışmaya başlanmadan önce, orijinal anketin yazarından gerekli izinler alındı (EK-2). Anketin Türkçeye çevirisi ve geçerliliğinin incelenmesinde, Beaton ve ark. tarafından önerilen kılavuz takip edildi (95). Çalışmada orijinal anket ileri seviyede İngilizce bilen, anadili Türkçe olan iki kişi (bir sağlık personeli, biri İngilizce öğretmeni) tarafından Türkçe’ye çevrildi. Sonrasında bu iki çeviri ortak tek bir çeviriye dönüştürülerek ve anadili Türkçe olan iki İngilizce öğretmeni tarafından tekrar İngilizceye geri çevrildi. Daha sonra oluşturulan bir komite ile anketin uygulama öncesi versiyonu oluşturuldu. Bu versiyon ile 30 sağlıklı bireyde pilot bir çalışma uygulandı. Pilot çalışmaya dayanarak, anketin anlamında herhangi bir değişiklik olmaksızın gerekli düzenlemeler yapıldı ve anketin kültürel adaptasyonu sağlandı (EK-3). Pilot versiyondan sonra oluşturulan son versiyon ile anket Mtx kullanan RA tanısı olan 130 kişiye uygulandı. Test-tekrar test güvenilirliği için anketin uygulandığı bireylerden 32 kişiye, ilk testin uygulanışından 3-14 gün sonra anket tekrarı uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Sayısal

verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile belirtildi. MISA'nın eşdeğer geçerliliğini incelemek için katılımcıların MISA anketinden elde edilen sonuçlar ile diğer klinik ölçümler arasındaki ilişki veriler normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon katsayısı, göstermeyenlerde Spearman korelasyon katsayısı (rho) kullanılarak incelendi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anketin iç tutarlılığı Cronbach α ile değerlendirildi. MISA'nın test-tekrar test güvenilirliği %95 güven aralığında 2-yönlü rastgele etkili sınıf-içi korelasyon katsayısı (ICC) ile test edildi. Ek olarak, MISA için standart ölçüm hatası (standard error of measurement (SEM)) ve %95 güven aralığında minimal saptanabilir değişim (Minimal Detectable Change at 95% Confidence Interval (MDC95)) değerleri hesaplandı. Hekime göre intolerans altın standart kabul edildi. Hekime göre intolerans ve MISA anketine göre intolerans arasındaki uyum Kappa analizi ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri

Çalışmaya 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı alan, çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan 130 hasta dahil edildi. Hastaların 105'i kadın (% 80,8), 25'i erkek (%19,2), yaş ortalaması $55,8\pm 10,50$, ortalama BMI'leri $27,8\pm 5,26$, ortalama tanı yaşları $46,0\pm 12,11$, ortalama hastalık süreleri $9,9\pm 7,42$, herhangi bir zamanda sigara içen sayısı 31(%30), 7'si bekar (%5,4), 120'si evli (92,3), 3'ü boşanmış (%2,3), 70'i çalışmıyor (%53,8), 34'ü çalışıyor (%26,2), 26'sı emekli, 97'si >8 yıl eğitim almış (%74,6) idi (Tablo-4).

Tablo-4: Tüm Hastaların Demografik Özellikleri.

Değişkenler	N:130
Yaş, yıl, (ortalama \pm SD)	55,8 (10,50)
Cinsiyet, kadın, n(%)	105(80,8)
BMI, (ortalama \pm SD)	27,8(5,26)
BMI>30, n(%)	43/127(33,9)
Tanı yaşı, (ortalama \pm SD)	46,0(12,11)
Hastalık süresi, (ortalama \pm SD)	9,9(7,42)
Sigara, herhangi bir zamanda, n(%)	31(30)
Medeni durum, n(%)	
Bekar	7(5,4)
Evli	120(92,3)
Boşanmış	3(2,3)
Çalışma durumu, n(%)	
Çalışmıyor	70(53,8)

Çalışıyor	34(26,2)
Emekli	26(20)
Eğitim, n(%)	
Okuryazar değil	17(13,1)
İlköğretim	84(64,6)
Lise	23(17,7)
Üniversite	6(4,6)
>8yıl	97(74,6)

BMI:Body mass index, SD:Standart deviasyon

4.2. Çalışma Popülasyonunun Klinik, Laboratuvar, Aktivite ve Fonksiyon Değerlendirmeleri

Tüm hastaların ortalama ESH değeri 33,8±20,87, ortalama CRP değeri 9,9±16,42, ortalama hassas eklem sayısı 4,2±5,10, ortalama şiş eklem sayısı 1,5±8,05, ortalama hasta global VAS değeri 36,6±27,55, ortalama hekim global VAS değeri 21,2±19,47, ortalama ağrı VAS 39,6±24,41, ortalama DAS28-CRP 3,1±1,26, ortalama DAS28-ESH 3,8±1,20, ortalama CDAI değeri 11,5±12,34, ortalama HAQ değeri 0,7±0,73 idi. Hastaların 17'sinde (%13,2) en az bir ekstra-artiküler manifestasyon (EAM) mevcuttu (Tablo-5). En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 84(%64,6), en az 2 komorbiditesi olan hasta sayısı 48(%36,9), ortalama komorbidite sayısı 1,28±1,37 idi. En sık görülen komorbidite HT olup 52 (%40) kişide mevcuttu (Tablo-6).

Tablo-5: Tüm Hastaların Klinik, Laboratuvar, Aktivite ve Fonksiyon Özellikleri

Değişkenler	N:130
ESH, mm/h, (ortalama ±SD)	33,8(20,87)
CRP, mg/L, (ortalama ±SD)	9,9(16,42)
TJC, (ortalama ±SD)	4,2(5,10)
SJC, (ortalama ±SD)	1,5(8,05)
Hasta global VAS, (ortalama ±SD)	36,6(27,55)
Hekim global VAS, (ortalama ±SD)	21,2(19,47)
Ağrı VAS, (ortalama ±SD)	39,6(24,41)
DAS28-CRP, (ortalama ±SD)	3,1(1,26)
Orta-yüksek hastalık aktivitesi, n(%)	60(46,5)
Remisyon-düşük hastalık aktivitesi, n(%)	69(53,5)
DAS28-ESH, (ortalama ±SD)	3,8(1,20)
Orta-yüksek hastalık aktivitesi, n(%)	83(65,4)
Remisyon-düşük hastalık aktivitesi, n(%)	44/127(34,6)
CDAI, (ortalama ±SD)	11,5(12,34)
HAQ, (ortalama ±SD)	0,7(0,73)
Protezi olan, n(%)	9/129(67)
Romatoid nodülü olan, n(%)	3/116(2,6)
İAH olan, n(%)	4/116 (3,4)
Sjögren sendromu olan, n(%)	16(12,3)

EAM, n(%)	17/129 (13,2)
------------------	---------------

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, SD:Standart deviasyon, CRP:C reaktif protein, TJC:Hassas eklem sayısı, SJC:Şiş eklem sayısı, VAS:Vizüel analog skala, CDAI:Clinical disease activity index, HAQ: Health Assessment Questionnaire, İAH:İntertisyel Akciğer Hastalığı, EAM:Ekstra-artiküler manifestasyon

Tablo-6: Tüm Hastaların Komorbidite Özellikleri

Komorbiditler	N:130
DM, n(%)	22/129(17,1)
HT, n(%)	52(40)
KVH, n(%)	20(15,4)
MI, n(%)	1(0,8)
KKY, n(%)	1(0,8)
SVO, n(%)	2(1,5)
HL, n(%)	1(0,8)
FMS, n(%)	7(5,4)
OP, n(%)	19(14,6)
OA, n(%)	8(6,3)
Depresyon, n(%)	10(7,7)
Tiroid, n(%)	23(17,7)
Malignite, n(%)	4(3,1)
Peptik ülser, n(%)	2(1,5)
KOAH, n(%)	2(1,5)
Astım, n(%)	9(6,9)
Akciğer hastalığı, n(%)	15/126(11,9)
KM1, n(%)	84(64,6)
KM2, n(%)	48(36,9)
KM sayısı, (ortalama±SD)	1,28(1,37)

DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KVH:Kardiyovasküler hastalık, MI:Miyokard İnfarktüsü, KKY:Konjestif kalp yetmezliği, SVO:Serebrovasküler hastalık, HL:Hiperlipidemi, FMS:Fibromiyalji, OP:Osteoporoz, OA:Osteoartrit, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KM:Komorbidite

4.3. Mtx ve Diğer Tedavi Kullanımları

Hastaların ortalama Mtx alma süreleri 79,9±68,61, ortalama Mtx başlangıç dozları 12,0±2,64, ortalama Mtx çıkılma dozu 15,0±2,56, mevcut Mtx kullanım dozu 14,7±2,56, haftalık ortalama folik asit 5mg tablet kullanım adeti 2,68±1,13 idi. Hastaların 88'i (67,7) oral, 42'si (%32,3) sc mtx kullanmaktaydı (Tablo-7). Hastaların 33'ü(%25,4) gelişmiş tedavi, 70'i (%53,8) ek olarak en az bir csDMARD daha almaktaydı (Tablo-8).

Tablo-7: Tüm Hastaların Metotreksat Kullanımı ile İlgili Verileri

Mtx kullanım verileri	N:130
Mtx aldığı süre ay, (ortalama ±SD)	79,9(68,61)
Mtx başlanma dozu mg/hafta, (ortalama ±SD)	12,0(2,64)
Mtx çıkılan doz, (ortalama ±SD)	15,0(2,56)

Mevcut doz, (ortalama \pmSD)	14,7(2,56)
Folik asit kullanımı gün/hafta, (ortalama \pmSD)	2,68(1,13)
Uygulama yolu	
Oral kullanım, n(%)	88(67,7)
Sc kullanım, n(%)	42(32,3)

Mtx:Metotreksat, Sc:Subkutan

Tablo-8: Tüm Hastaların csDMARD ve Gelişmiş Tedavi Kullanımı ile İlgili Verileri

csDMARD ve gelişmiş tedavi kullanım verileri	N:130
Leflunomid, n(%)	88(67,7)
HQ, n(%)	30/129(23,3)
TNFi, n(%)	8/129(6,2)
Tosilizumab, n(%)	3(2,3)
Abatacept, n(%)	3(2,3)
Tofacitinib, n(%)	3(2,3)
Barisitinib, n(%)	5(3,8)
Gelişmiş tedavi, n(%)	33(25,4)
Mtx plus csDMARD, n(%)	70(53,8)

Mtx:Metotreksat, csDMARD:Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç, HQ:Hidroksiklorokin, TNFi:Tümör nekrozis faktör inhibitörü,

4.4. MISA Anket Sonuçları

MISA anketinin cronbach alfa değeri 0,831 olup iyi derecede iç tutarlılığa sahiptir. Herbir soru çıkarıldığında cronbach alfa değeri ve her soru için ortalama ve standart deviasyon Tablo-9’da gösterildi. MISA anketinin total skoru $1,7 \pm 3,39$, total şiddet skoru $2,6 \pm 6,10$ idi.

Tablo-9: Cronbach alfa Değerleri, MISA ve MISA-CP Skorları

	MISA skoru	Cronbach alfa Eğer herbir soru çıkarılırsa	MISA-CP skoru
Cronbach alfa:0,831			
Soru1, (ortalama \pmSD)	0,49(0,847)	0,788	0,528(1,254)
Soru2, (ortalama \pmSD)	0,08(0,414)	0,817	0,131(0,697)
Soru3, (ortalama \pmSD)	0,22(0,696)	0,789	0,400(1,433)
Soru4, (ortalama \pmSD)	0,32(0,768)	0,794	0,546(1,575)
Soru5, (ortalama \pmSD)	0,22(0,597)	0,797	0,308(0,979)
Soru6, (ortalama \pmSD)	0,15(0,563)	0,819	0,277(1,187)
Soru7, (ortalama \pmSD)	0,08(0,320)	0,831	0,092(0,421)
Soru8, n(%)	14(10,8)	0,828	14(10,8)
Soru9, n(%)	8(6,2)	0,836	8(6,2)
Soru10, n(%)	4(3,1)	0,835	4(3,1)
MISA total skoru, (ortalama \pmSD)	1,7(3,39)		

MISA-CP skoru, (ortalama ±SD)			2,6(6,10)
--	--	--	-----------

MISA-CP: Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults questionnaire-Cross Product

Test tekrar test uygulaması 32 hastaya uygulandı. Test tekrar test intraclass korelasyon katsayısı (ICC) değeri 0,894 mükemmel değere sahip olduğu görüldü (Tablo-10). MISA şiddet skoru test retest ICC değeri de 0,930 olup mükemmel değere sahip idi. Ayrıca MISA total skor standard error of measurement (SEM) değeri 0,896 (0,596-1,32, %95 CI) ve minimal saptanabilir değişim (MDC) 3,54 (2,36-5,22, %95 CI), MISA-CP total skor SEM değeri 1,44 (1,00-2,05, %95 CI), MDC değeri 5,70 (3,96-8,11, %95 CI) olarak bulundu.

Tablo-10: MISA Anketinin Test-tekrar test ile Güvenilirlik Analizinin Sonuçları

	ICC değeri	CI %95
MISA total skoru	0,894	0,795-0,947
MISA-CP total skoru	0,930	0,847-0,969

ICC:Intraclass corelation, CI:Confidence interval

Hastaların MISA anketine göre MISA skoru>1 olup intoleransı olan 55 (%42,3) hasta mevcut olup, Mtx intoleransı en çok yemeklerden sonra 30 (%23,3) hasta görüldü. MISA anketine göre MISA-CP skoru>4 olan 24(%18,5) hasta vardı. Hekime göre mtix intoleransı olan 38(%29,2) kişi mevcuttu (Tablo-11).

Tablo-11: MISA Anketi ile İlgili Veriler

MISA anket verileri	N:130
Mtx intoleransı (MISA skoru>1)	55(42,3)
Yemeklerden önce, n(%)	3/129(2,30)
Yemeklerden sonra, n(%)	30/129(23,3)
Düşününce, n(%)	2/129(1,6)
1ve2, n(%)	15/129(11,6)
2ve3, n(%)	3/129(2,3)
Hepsi, n(%)	4/129(3,1)
MISA-CP skoru>4, n(%)	24(18,5)
Hekime göre intolerans, n(%)	38(29,2)

MISA-CP: Methotrexate Intolerance and Severity Assesment in adults questionnaire-Cross Product,

Mtx:Metotreksat

MISA anketinin hekim intoleransına göre sensitivitesi %100, spesifitesi %81,5, (Tablo-12). Hekim intoleransına göre MISA intoleransı olanlarda Kappa değeri 0,721 olup önemli derecede uyum olduğu görüldü (Tablo-13).

Tablo-12: MISA Anketinin Sensitivitesi ve Spesifitesi

	Sensitivitesi	Spesifitesi	PPV	NPV	Accuracy
MISA skoru>1	100	81,5	NA	NA	86.9

MISA-CP: Methotrexate Intolerance and Severity Assessment in adults questionnaire, PPV:Pozitif prediktif değer, NPV:Negatif prediktif değer

Tablo-13: Hekime göre intoleransı olanlar ile MISA anketine göre intoleransı olanlar arasındaki uyum

	Kappa değeri	%95 CI	P değeri
MISA skoru>1	0,721	0,595-0,840	P<0,0001

MISA-CP: Methotrexate Intolerance and Severity Assessment in adults questionnaire, CI:Confidence Interval

4.5. MISA Anketine Göre İntoleransın Değerlendirilmesi

Hastalar MISA anketine göre MISA total skoru>1 Mtx intoleransı olanlar ve MISA total skoru<1 Mtx intoleransı olmayanlar arasında iki gruba ayrıldığında yaş, BMI, tanı yaşı, hastalık süresi, medeni durum, meslek, sigara kullanımı, eğitim, mevcut Mtx dozu, aldığı süre, folik asit kullanımı, DAS28-ESH ve DAS28-CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Mtx intoleransı olanların ortalama yaşları $56,7\pm 10,55$, olmayanların $54,67\pm 10,41$ olup istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$). Mtx intoleransı olanların 49'u kadın (%89,1), 6'sı erkek (%10,9), intoleransı olmayanların 56'sı kadın (%74,7), 19'u erkek (%25,3) olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**p:0,039**). Hastaların HAQ ortalaması Mtx intoleransı olmayanlarda $0,54\pm 0,69$, Mtx olanlarda $0,99\pm 0,70$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,0001**). Hastaların ortalama CDAI değerleri Mtx intoleransı olanlarda $10,52\pm 13,49$, Mtx intoleransı olanlarda $13,03\pm 10,55$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**p:0,048**). Hastaların en yüksek çıkılan Mtx dozları Mtx intoleransı olmayanlarda $14,66\pm 2,18$, Mtx intoleransı olanlarda $16,63\pm 2,93$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**p:0,023**). Gelişmiş tedavi alanlar mtx intoleransı olan grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu (**P:0,014**). MISA anketine göre Mtx intoleransı olanlar ve olmayanların özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-14: MISA anketine göre intoleransı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	MISA<1 intolerans yok	MISA>1 intolerans var	P değeri
Yaş, yıl, (ortalama \pm SD)	56,71(10,55)	54,67(10,412)	0,220
Yaş<45, n(%)	8(%10,7)	7(12,7)	0,716
Yaş>45, n(%)	67(89,3)	48(87,3)	
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	56(74,7)	49(89,1)	0,039
Erkek, n(%)	19(25,3)	6(10,9)	

Medeni durum			
Bekar, n(%)	4(5,3)	3(5,5)	
Evli, n(%)	69(92)	51(92,7)	0,950
Boşanmış, n(%)	2(2,7)	1(1,8)	
Meslek			
Çalışmıyor, n(%)	39(52)	31(56,4)	
Çalışıyor, n(%)	20(26,7)	14(25,5)	0,866
Emekli, n(%)	16(21,3)	10(18,2)	
Sigara			
Never, n(%)	51(68)	40(72,7)	0,561
Ever, n(%)	24(32)	15(27,3)	
Eğitim			
<8yıl n(%)	57(76,0)	40(72,7)	0,672
>8yıl n(%)	18(24,0)	15(27,3)	
BMI, (ortalama ±SD)	27,50(5,21)	28,57(5,32)	0,272
BMI<30, n(%)	50(67,6)	34(64,2)	0,688
BMI>30, n(%)	24(32,4)	19(35,8)	
Hastalık süresi, yıl, (ortalama±SD)	9,38(7,07)	10,71(7,86)	0,304
Hastalık süresi			
<10 yıl, n(%)	36(48,6)	28(50,9)	0,800
>10 yıl, n(%)	38(51,4)	27(49,1)	
Tanı yaşı, (ortalama ±SD)	47,19(12,58)	44,53(11,39)	0,131
Seronegatif, n(%)	19(25,7)	12(21,8)	0,612
Seropozitif, n(%)	55(74,3)	43(78,2)	
DAS28-ESH, (ortalama ±SD)	3,70(1,18)	4,02(1,22)	0,114
DAS28-ESH			
Orta-yüksek, n(%)	44(60,3)	39(72,2)	0,162
Remisyon-düşük, n(%)	29(39,7)	15(27,8)	
DAS28-CRP, (ortalama ±SD)	2,99(1,25)	3,38(1,25)	0,063
DAS28-CRP			
Orta-yüksek, n(%)	30(40,5)	30(54,5)	0,115
Remisyon-düşük, n(%)	44(59,5)	25(45,5)	
HAQ, (ortalama ±SD)	0,54(0,69)	0,99(0,70)	0,0001
CDAI, (ortalama ±SD)	10,52(13,49)	13,03(10,55)	0,048
Folik asit kullanımı 5mg tablet/hafta (ortalama ±SD)	2,61(1,01)	2,76(1,29)	0,793
Mtx güncel dozu mg/hafta (ortalama ±SD)	14,5(2,25)	15,18(2,92)	0,105
Mtx başlama dozu, (ortalama±SD)	12,03(2,65)	12,11(2,65)	0,782
Mtx çıkılma dozu, (ortalama±SD)	14,66(2,18)	16,63(2,93)	0,023
Mtx aldığı süre (ortalama±SD)	71,63(56,81)	91,24(81,21)	0,166
Mtx intolerans gelişme dozu mg/hafta, (ortalama ±SD)		15,21(2,79)	
Mtx uygulama yolu			
Oral, n(%)	53(70,7)	35(63,6)	0,397

Sc, n(%)	22(29,3)	20(36,4)	
En az bir KM, n(%)	48(64)	36(65,5)	0,864
Gelişmiş tedavi, n(%)	13(17,3)	20(36,4)	0,014
Mtx artı csDMARD, n(%)	25(45,5)	17(56,7)	0,323

DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KVH:Kardiyovasküler hastalık, MI:Miyokard İnfarktüsü, KKY:Konjestif kalp yetmezliği, SVO:Serebrovasküler hastalık, HL:Hiperlipidemi, FMS:Fibromiyalji, OP:Osteoporoz, OA:Osteoartrit, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KM:Kororbidite

Hastalar MISA anketine göre MISA total şiddet skoru>4 şiddetli Mtx intoleransı olanlar ve MISA total şiddet skoru<4 şiddetli Mtx intoleransı olmayanlar arasında iki gruba ayrıldığında yaş, cinsiyet, BMI, medeni durum, meslek, sigara kullanımı, eğitim, mevcut Mtx dozu, aldığı süre, folik asit kullanımı, DAS2-8ESH ve seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Şiddetli Mtx intoleransı olanların ortalama yaşları $53,29\pm 10,59$, olmayanların $56,2\pm 10,44$ olup istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$). Şiddetli Mtx intoleransı olanların 21'i kadın(%87,5), 3'ü erkek (%12,5), şiddetli Mtx intoleransı olmayanların 84'ü kadın (%79,2), 22'si erkek (%20,8) olup istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Hastalık süresi ve hastalık süresi>10 yıl olanlar şiddetli Mtx alan grupta daha fazla olup istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (**P:0,011, P:0,026 sırasıyla**). Hastaların ortalama DAS28-CRP değerleri şiddetli Mtx intoleransı olanlarda $3,61\pm 1,29$, şiddetli Mtx intoleransı olmayanların $3,05\pm 1,24$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,048$). HAQ, CDAI ortalama değerleri MISA-CP>4 olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**P<0,0001, P:0,025 sırasıyla**). Akciğer hastalığı olanlar ve gelişmiş tedavi alanlar MISA-CP>4 olan grupta daha sık olup istatistiksel olarak anlamlı idi (**P:0,028, P:0,0042 sırasıyla**). MISA-CP skoru ile ilgili veriler Tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo-15: MISA anketine göre MISA-CP<4 olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	MISA-CP<4	MISA-CP>4	P değeri
Yaş, yıl, (ortalama \pm SD)	56,2(10,44)	53,29(10,59)	0,134
Yaş<45, n(%)	11(10,4)	4(16,7)	0,384
Yaş>45, n(%)	95(89,6)	20(83,3)	
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	84(79,2)	21(87,5)	0,354
Erkek, n(%)	22(20,8)	3(12,5)	
Medeni durum			
Bekar, n(%)	6(5,7)	1(4,2)	0,670
Evli, n(%)	97(91,5)	23(95,8)	
Boşanmış, n(%)	3(2,8)	0(0)	

Meslek			
Çalışmıyor, n(%)	56(52,8)	14(58,3)	0,260
Çalışıyor, n(%)	26(24,5)	8(33,3)	
Emekli, n(%)	24(22,6)	2(8,3)	
Sigara			
Never, n(%)	74(69,8)	17(70,8)	0,921
Ever, n(%)	32(30,2)	7(29,2)	
Eğitim			
<8yıl n(%)	79(74,5)	18(75,0)	0,962
>8yıl n(%)	27(25,5)	6(25,0)	
BMI, (ortalama ±SD)	27,79(5,42)	28,61(4,59)	0,387
BMI<30, n(%)	69(67,00)	15(62,5)	0,675
BMI>30, n(%)	34(33,00)	9(37,5)	
Hastalık süresi, yıl, (ortalama±SD)	9,07(6,70)	13,79(9,17)	0,011
Hastalık süresi			
<10 yıl, n(%)	57(54,3)	7(29,2)	0,026
>10 yıl, n(%)	48(45,7)	17(70,8)	
Tanı yaşı, (ortalama ±SD)	47,51(12,35)	39,67(8,61)	0,002
Seronegatif, n(%)	25(23,8)	6(25)	0,902
Seropozitif, n(%)	80(76,2)	18(75)	
DAS28-ESH, (ortalama ±SD)	3,76(6,70)	4,19(1,23)	0,095
DAS28-ESH			
Orta-yüksek, n(%)	66(63,5)	17(73,9)	0,340
Remisyon-düşük, n(%)	38(36,5)	6(26,1)	
DAS28-CRP, (ortalama ±SD)	3,05(1,24)	3,61(1,29)	0,048
DAS28-CRP			
Orta-yüksek, n(%)	45(42,9)	15(62,5)	0,082
Remisyon-düşük, n(%)	60(57,1)	9(37,5)	
HAQ, (ortalama ±SD)	0,62(0,68)	1,23(0,73)	0,0001
CDAI, (ortalama ±SD)	10,88(12,72)	14,68(10,21)	0,025
Folik asit kullanımı 5mg tablet/hafta (ortalama ±SD)	2,63(1,10)	2,88(1,26)	0,316
Mtx güncel dozu mg/hafta (ortalama ±SD)	14,88(2,44)	14,37(3,06)	0,509
Mtx başlama dozu, (ortalama±SD)	12,17(2,67)	11,66(2,51)	0,430
Mtx çıkılma dozu, (ortalama±SD)	15,09(2,48)	15,00(2,94)	0,966
Mtx aldığı süre (ortalama±SD)	71,98(56,56)	115,00(101,09)	0,032
Mtx intolerans gelişme dozu mg/hafta, (ortalama±SD)		14,47(2,32)	
Mtx uygulama yolu			
Oral, n(%)	72(67,9)	16(66,7)	0,905
Sc, n(%)	34(32,1)	8(33,3)	
Akciğer hastalığı yok, n(%)	93(91,2)	18(75)	0,028
Akciğer hastalığı var, n(%)	9(8,8)	6(25)	
En az bir KM, n(%)	69(65,1)	15(62,5)	0,810
Gelişmiş tedavi, n(%)	23(21,7)	10(41,7)	0,042
Mtx artı csDMARD, n(%)	35(47,3)	7(63,6)	0,312

DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KVH:Kardiyovasküler hastalık, MI:Miyokard İnfarktüsü, KKY:Konjestif kalp yetmezliği, SVO:Serebrovasküler hastalık, HL:Hiperlipidemi, FMS:Fibromiyalji, OP:Osteoporoz, OA:Osteoartrit, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KM:Komorbidite

4.6. MISA Total Skoru ve Şiddet Skoru Korelasyon Analizi

MISA total skoru ve şiddet skoru, VAS hekim global, VAS hasta global, HAQ, DAS28-CRP, DAS-28-ESH ve CDAI ile zayıf-orta düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo-16).

Tablo-16. MISA Total Skoru ve MISA şiddet Skoru Korelasyon Analizi

Değişkenler	MISA total skor		MISA şiddet skor	
	r	p	r	P
Yaş	-.133	0.133	-.134	0.134
BMI	0.098	0.272	0.99	0.267
Hastalık süresi	0.140	0.114	0.145	0.102
VAS hekim global	0.261	0.003	0.266	0.002
VAS hasta global	0.234	0.008	0.241	0.006
SJC	0.162	0.065	0.162	0.065
TJC	0.128	0.146	0.133	0.130
DAS28-ESH	0.181	0.041	0.187	0.035
DAS28 CRP	0.196	0.026	0.201	0.022
CDAI	0.212	0.016	0.217	0.013
HAQ	0.381	<0.001	0.386	<0.001

BMI: Body mass index, VAS:Vizüel analog skala, SJC:Şiş eklem sayısı, TJC:Hassas eklem sayısı, DAS28-ESH:Hastalık aktivite skoru-eritrosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, CDAI:Klinik hastalık aktivite indeksi, HAQ:Yaşam kalitesi anketi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Mtx RA'da halen altın ilaç olmasına rağmen GIS yan etkilerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Bu etkileri daha iyi anlayabilmek, standardize edebilmek için ölçeklere ihtiyaç duyulmaktadır. Mtx'in GIS yan etkileri ile ilgili ilk ölçek Bruner ve ark. tarafından 2005 yılında JIA'lı çocuk hastalarda yapılmıştır (4). Daha sonra 2011 yılında yine çocuk JIA'lı hastalarda Butalovic ve ark. tarafından Methotrexate intolerance severity score (MISS) anketi geliştirilmiştir (9). Erişkinlerde ise ilk defa 2021 yılında Mtx intoleransını ve şiddetini ölçmek için Deeksha ve ark. tarafından MISA anketi geliştirilmiştir (10). Bu anket çocuklar için geliştirilen MISS anketine göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. Biz bu çalışmada erişkinler için geçerliliği ve güvenilirliği saptanan MISA anketinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini gösterdik. MISA anketinin Türkçe validasyonunu literatürde var olan yöntemleri kullanarak geliştirdik (95). Anket katılımcılar için kolay anlaşılabilir, hızlı, uygulanabilir olarak değerlendirildi. Orijinal 10 soru korundu ve orijinal

eşdeğerlilik sağlandı. Çalışmaya alınan hasta sayısı soru başına en az 10 hasta olacak şekilde planlandı ve totalde 130 hasta dahil edildi. Hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşmakta idi.

Anketin iç tutarlılığı için yapılan analizde Cronbach alfa değeri 0,831 olarak orijinal anket cronbach alfa:0,641 değerine göre yüksek düzeyde tutarlı bulundu. Başka bir çalışmada MISS anketinin Brezilyan validasyonunda da bizim çalışmamıza benzer şekilde cronbach alfa değeri:0,83 olarak bulunmuştur (96). Cronbach alfa değerindeki farklılık kültürel adaptasyondaki farklılığa bağlı olabileceği düşünüldü.

Mtx intoleransı MISA anketine göre 55 hastada (%42,3) literatüre benzer şekilde bulunmuştur (3,97). Orijinal MISA validasyon çalışmasında da %38,4 olarak bulunmuştur. En sık görülen semptom diğer çalışmalara benzer şekilde mide bulantısıydı. Orijinal MISA validasyon çalışmasında olan bir diğer skorlama da Mtx intolerans şiddetini ölçen MISA-CP skorlamasıydı. Bizim çalışmamızda MISA-CP orta-şiddetli mtx intoleransı %18,5 orijinal MISA validasyon çalışmasına %16 benzer şekilde bulundu.

Bu çalışmada Mtx intoleransı olanlar ve olmayanlar arasında tanı yaşı açısından herhangi bir farklılık gözlenmezken, önceki çalışmalarda Mtx intoleransı daha genç yaşta olanlarda gözlendiği gibi (9,10). Almalag H. ve ark. tarafından yapılan çalışmada herhangi bir fark gözlenmemiştir (98). Bu da muhtemelen küçük örneklem sayısından kaynaklanmaktadır. Hastalık süresi açısından da Mtx intoleransı olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak orta-şiddetli Mtx intoleransı olanlarda (MISA skoru>4) olanlarda hem tanı yaşı daha genç hem de hastalık süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,002, 0,011 sırasıyla). Bulatovic ve ark. tarafından JIA'lı hastalarda da hastalık süresi daha uzun olanlarda Mtx intoleransı ile ilişkili bulunmuş (p:0,026). Belki de diğer çalışmalarda gözlenen tanı yaşının daha genç olması ve hastalık süresinin daha uzun olması orta-şiddetli Mtx intoleransına bağlı olabilir, ancak bu çalışmalarda Mtx şiddeti ile ilgili herhangi bir skorlama yapılmamıştır. Bu da Mtx intoleransının şiddetinin skorlanmasını önemli hale getirmektedir.

Çalışmamızda kadın hastalarda Mtx intoleransı Almalag H. ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,039). Bu etki daha önceki çalışmada bahsedilen mtx farmakokinetiğinin cinsiyet üzerindeki farkına atfedilebilir (98).

Hastaların DAS28-CRP ve DAS28-ESH ortalamaları açısından MISA skoru açısından MISA intoleransı olanlarda daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmamaktaydı. Ancak daha çok klinik parametrelerden oluşan CDAI ve HAQ yaşam kalitesi ölçeğinde MISA anketine göre intoleransı olanlarda istatistiksel anlamlılık mevcuttu (p:0,025, 0,0001 sırasıyla). Almalag H.ve ark. tarafından yapılan çalışmada hasta global, VAS ve DAS28 değerlerinde

istatistiksel anlamlılık saptanmış (0,004, 0,01, 0,013 sırasıyla). Aynı zamanda çalışmamızda MISA skoru>4 olanlarda CDAI ve HAQ ile birlikte DAS28-CRP düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (0,025, 0,0001, 0,048 sırasıyla). Mtx intoleransının şiddeti arttıkça hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ölçeklerine de yansdığı düşünülebilir.

Mtx dozunun çıkıldığı değer yükseldikçe Mtx intoleransının arttığı istatistiksel olarak gözlemlendi (p:0,023). Mtx dozu arttıkça intoleransın arttığı diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (3,9). Bununla birlikte Mtx dozu ile anlamlı farklılık göstermeyen çalışmalar da bildirilmiştir (10,97,98). Çalışmamızda uygulama yolu açısından ise anlamlı farklılık gözlenmedi. Bulatovic ve ark. JIA'lı hastalarda yaptığı çalışmada parenteral alanlarda intolerans oral alanlara göre anlamlı bulunmuş (%67,5, %44,5, p:0,001). Ancak bu çalışmada sc Mtx (13,5 mg/hafta) alan hastaların ortalama dozu oral Mtx (9,5) alanlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. RA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde uygulama yolu açısından farklılık gözlenmemiş (10,96,98).

Hastaların eş zamanlı csDMARD alımında intolerans açısından farklılık gözlenmezken, mtx intoleransı olan grupta gelişmiş tedavi (bDMARD veya tsDMARD) alanlar istatistiksel olarak fazla görüldü (p:0,014). Aynı şekilde orta-şiddetli Mtx intolerans grubunda da gelişmiş tedavi alanlar istatistiksel olarak yüksek bulundu (p:0,042). Bu ilişki önceki çalışmalarda gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak validasyon çalışması olduğundan dolayı kesitsel olarak hastaların verilerini sunabildik. Prospektif olarak izlem sonuçları ile bu anket skorlarının takibi ve ilaç bırakılması arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konabilecektir.

Sonuç olarak bu çalışmada MISA anketinin RA'lı hastalarımızda uygulanabilir, kolay, tekrarlanabilir olduğunu geçerlilik ve güvenilirlik testleri ile test ettik. Literatürden edindiğimiz bilgilere göre çalışmamız MISA anketinin farklı bir dile çevrilip geçerliliğinin ve güvenilirliğinin gösterildiği ilk çalışmadır. Aynı zamanda Mtx intoleransını etkileyen faktörlerde incelendi. Kadın cinsiyet, HAQ, CDAI, Mtx dozu ve gelişmiş tedavi alanlarda Mtx intoleransı daha fazla görüldü. Bununla birlikte hastalık süresi, HAQ, CDAI değerleri yüksek olanlar ve gelişmiş tedavi alanlar orta-şiddetli Mtx intoleransı olanlarda daha yüksek bulundu.

KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055):2023–38.
2. Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., St.Clair, E.W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K.D., et al., 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 73: 1108-1123
3. Fatimah N, Salim B, Nasim A, Hussain K, Gul H, Niazi S. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1341–5.
4. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(4):194–204.
5. Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn WD Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum*. 1989;32(6):671–676
6. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum*. 1992;35(2):138–145.
7. Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M, Schiff M. Adherence and Persistence with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2016;
8. Virdi P, Singh B, Singh R. Role of methotrexate intolerance severity score (miss) in rheumatoid arthritis to know methotrexate intolerance: a 2-year prospective study. *Int J Adv Res*. 2017;5:2542–8.
9. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2007-2013.
10. Vijaykumar D, Dhir V, Jain S, et al. Assessing methotrexate intolerance and its prevalence in rheumatoid arthritis: Development and validation of the MISA questionnaire. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:1294–1301.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182–8.

12. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1088–92.
13. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, et al. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2773.
14. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1. PMID: 29417936.
15. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506:376.
16. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205.
17. Meng, W. et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anticitrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 19, 71 (2017).
18. Ngo, S. T., Steyn, F. J. & McCombe, P. A. Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 347–369 (2014).
19. Crowson, C. S. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 63, 633–639 (2011).
20. Alpizar-Rodriguez, D., Pluchino, N., Canny, G., Gabay, C. & Finckh, A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 56,1254–1263 (2017).
21. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:70.
22. Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J Rheumatol* 2017; 44:732.
23. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29.

24. Kallberg, H. et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 508–511 (2011).
25. Stolt, P. et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 582–586 (2005).
26. Too, C. L. et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 997–1002 (2016).
27. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
28. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):222-227.
29. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, et al. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1949.
30. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16:446.
31. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1249-1252.
32. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, et al. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:597.
33. Johansson K, Askling J, Alfredsson L, et al. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20:175
34. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804-3812.
35. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R16.

36. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):83-91.
37. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3055-3060.
38. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1994;5(5):525-532.
39. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, et al. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol.* 2002;29(2):246-254.
40. Sandhya P, Danda D, Sharma D, et al. Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:8-20.
41. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for RA pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:424-9.
42. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2:e01202.
43. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, et al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum* 2006; 54:733.
44. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, et al. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:5104.
45. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1505.
46. Heliovaara M, Aho K, Reunanen A, et al. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *Br J Rheumatol.* 1995;34(7):625-628.
47. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2007;29:185-91.
48. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3458-3467.
49. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378-381.

50. Wong LE, Huang WT, Pope JE, et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):616-623.
51. Qi S, Xin R, Guo W, Liu Y. Meta-analysis of oral contraceptives and rheumatoid arthritis risk in women. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:915-923. Published 2014 Nov 4. doi:10.2147/TCRM.S70867
52. Pikwer M, Giwercman A, Bergström U, et al. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:573.
53. Castor, C. W. The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 3, 140–151 (1960).
54. McInnes, I. B. & Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 365, 2205–2219 (2011).
55. Bartok, B. & Firestein, G. S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev*. 233, 233–255 (2010).
56. Lefevre, S. et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat. Med*. 15, 1414–1420 (2009).
57. Ziff, M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum*. 17, 313–319 (1974).
58. Kiener, H. P. et al. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 60, 1305–1310 (2009).
59. Schett, G. & Gravallese, E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol*. 8, 656–664 (2012).
60. Redlich, K. & Smolen, J. S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat. Rev. Drug Discov*. 11, 234–250 (2012).
61. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009; 36:1873.
62. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:2319.
63. Peretz AS, Madsen OR, Brogren E, Dahlin L, Søre NH. [Rheumatoid arthritis and hand surgery]. *Ugeskr Laeger* 2017;179(11).
64. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57(7):930-4.

65. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin* 2015;33(3):361-71.
66. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, et al. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol* 2000; 27:347
67. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, Walker IH. The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture. *Ann Intern Med* 1976; 85:477.
68. Renna, R., F. Plantone, and D. Plantone, Atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2013. 40(11): p. 1925-1925.
69. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:2329.
70. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1583-1591.
71. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med.* 1969;124(6): 714-719.
72. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692.
73. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):890-899.
74. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
75. Aletaha D, neogi T, Silman Aj, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580-8.
76. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3–15.
77. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R52.

78. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003a;48:2128–31.
79. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1.
80. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:685.
81. Gotzsche PC. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials. *J Clin Epidemiol* 1990;43(12): 1313-1318.
82. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005;57(2):163-72
83. Bannwarth B, Labat L, Schaefferbeke. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update. *Drugs.* 1994;47(1):25-50
84. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:481–5.
85. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549-1551. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
86. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000951.
87. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(4):187–207
88. Cohen S, Cannon W, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):1984-92

- 89.** Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810
- 90.** Kuznik A, Bencina M, Svajger U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186:4794–804.
- 91.** Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
- 92.** Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S4-13. doi: 10.1002/acr.20620.
- 93.** Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
- 94.** Şencan H, Sosyal ve Davranışsal Ölçümlerde Güvenilirlik ve Geçerlilik. Ankara. 2005.
- 95.** Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24):3186-91.
- 96.** Amaral J, Brito M, Kakehasi A. High frequency of methotrexate intolerance in longstanding rheumatoid arthritis: using the methotrexate intolerance severity score (MISS). *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):43. <https://doi.org/10.1186/s4235-8-020-00145-5>
- 97.** Çalasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R217. <https://doi.org/10.1186/ar4413>
- 98.** Almalag H, Abouzaid HH, Alnaim L, et al. Risk Factors Associated with Methotrexate Intolerance in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:193-202. Published 2020 Sep 7. doi:10.2147/OARRR.S263287

EK-3. MISA Anketinin Türkçe Versiyonu

Yetişkinlerde Metotreksat İntoleransı ve Şiddeti Değerlendirme Anketi (YMİŞ)					
Metotreksat bazı kişilerde hoş olmayan belirtilere veya yan etkilere neden olmaktadır. Aşağıda verilen sorular bu belirtileri sorgulamaktadır.					
S1-7: Her bir soru için, hoş olmayan belirtiniz veya hissini yoksa , ‘ Yok ’ un altını işaretleyin, eğer hoş olmayan belirtiniz varsa sizi ne kadar etkilediğine göre hafif, orta, şiddetlinin altını işaretleyiniz. Aynı zamanda, cevabınız evet ise, bu hoş olmayan belirtilerin kaç gün sürdüğünü lütfen yazınız.					
Hoş olmayan belirtiler veya yan etkiler	Yok 0 puan	Var			Belirtiler haftada kaç gün sürmekte 0,5- 7 gün arası
		Hafif (Günlük çalışabilir) 1 puan	Orta (Hafif ve şiddetli arası) 2 puan	Şiddetli (Günlük çalışamaz) 3 puan	
1-Metotreksat aldıktan sonra mide bulantısı hissediyor musunuz?					
2-Metotreksat aldıktan sonra kusuyor musunuz?					
3-Metotreksat aldıktan sonra midenizde rahatsızlık hissediyor musunuz?					
4-Metotreksat aldıktan sonra iştah kaybınız var mı veya ağzınızda kötü bir tat oluşuyor mu?					
5-Metotreksat aldıktan sonra uyuşuk veya vücudunuzu cansız hissediyor musunuz?					
6-Metotreksat aldıktan sonra sinirli veya kaygılı hissediyor musunuz?					
7-Metotreksat aldıktan sonra ishal veya ateşiniz oluyor mu?					
SkoreA:	S1+S2+S3+S4+S5+S6+S7				
S8-S10. Lütfen aşağıdaki soruları Evet veya Hayır olmak üzere işaretleyiniz.				Evet	Hayır
				1 puan	0 puan
8-Metotreksat almayı düşünürken bile mide bulantısı hissediyor musunuz?					
9-Metotreksatın hoş olmayan belirtilerini azaltmak için kusma ilacı veya başka ilaçlar alıyor musunuz?					
10-Metotreksat nedeniyle ağzınızda ağrı oluyor mu?					

SkorB=S8+S9+S10

MISA Skor= Skor A+ Skor B

Semptom Süresi:SS

MISA CP Skoru=S1xSS+S2xSS+S3xSS+S4xSS+S5xSS+S6xSS+S7xSS +S8+S9+S10

