



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

**ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL  
AKCİĞER HASTALIĞINDA BİYOBELİRTEÇLER**

**Dr. Numan Emre AK  
UZMANLIK TEZİ**

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

**ADANA 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen baŐta tez danıŐmanım olan Prof. Dr. Didem ARSLAN'a,

Tıp Fakóltesi ve uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve desteklerini esirgemeyen bütün hocalarıma,

Tezimin başlangıcında ve Romatoloji'ye olan sevgimin Őekillenmesine vesile olan Dr. Emrah KOÇ'a ve Dr. Mehmet Ali AŐIK'a,

Eğitimim süresince beraber çalıŐtıđım baŐta Dr. Servet BAŐDOĐAN, Dr. Mustafa TOĞUN, Dr. Ömer DEMİROĞLU, Dr. Ömer DOĞAN, Dr. Elif BAŐDOĐAN ve Dr. Mustafa YILMAZ olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren desteklerini sunan annem, bana örnek olan babam ve kardeşlerime teşekkür eder, bu zorlu süreçte yanımda olan biricik eŐim Emine Kübra AK'a, canım kızım Elif Ebrar AK'a sevgilerimi sunarım.

Dr. Numan Emre AK

Adana, 2022

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
KISALTMALAR LİSTESİ .....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Tanı .....	7
2.5. Klinik Özellikler .....	9
2.5.1. Eklem Bulguları.....	9
2.5.1.1. Eller.....	9
2.5.1.2. El Bileği .....	9
2.5.1.3. Dirsekler ve Omuzlar.....	10
2.5.1.4. Ayak ve Ayak Bileği.....	10
2.5.1.5. Diz ve Kalça Eklemi.....	10
2.5.2. Eklem Dışı Bulgular .....	11
2.5.2.1. Konstitüsyonel Bulgular .....	11
2.5.2.2. Cilt Tutulumu.....	11
2.5.2.3. Göz Tutulumu .....	12
2.5.2.4. Kalp Tutulumu.....	12
2.5.2.6. Vasküler Tutulum .....	13
2.5.2.7. Hematolojik Tutulum.....	14
2.5.2.8. Böbrek Tutulumu.....	14
2.5.2.9. Kas-İskelet Tutulumu .....	15
2.6. Romatoid Artritin Akciğer Tutulumu .....	15
2.6.1. İnterstisyel Akciğer Hastalığı .....	16
2.6.1.1. Klinik .....	17
2.6.1.2. Fenotipler .....	18
2.6.1.3. Tanı .....	20
2.6.1.4. Tedavi .....	20
2.6.2. Plevral Efüzyon.....	21
2.6.3. Romatoid Nodül.....	22
2.6.4. İlaçlara Bağlı Akciğer Toksisitesi.....	22
2.7. Romatoid Artritin Tedavisi.....	22
2.7.1. Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	23
2.7.2. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Tasarımı .....	26
3.2. İstatiksel Analiz .....	27
4. BULGULAR.....	28

4.1 Demografik Veriler .....	28
4.2. Klinik Bulgular .....	29
4.3. Akciğer tutulum paternine göre biyomarkerların değerlendirilmesi .....	31
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR .....	40
8. EKLER .....	61
8.1. Ek 1. Etik Kurul Kararı.....	61
9. ÖZGEÇMİŞ .....	62



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AC</b>	: Akciğer
<b>ACR</b>	: Amerika Romatoloji Derneği
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-siklik sitriline peptid
<b>APC</b>	: Antijen sunucu hücre
<b>AZA</b>	: Azatioprin
<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BTK</b>	: Bruton tirozin kinaz
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CTX</b>	: Siklofosfamid
<b>CAD</b>	: Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CEP-1</b>	: Anti-sitrülinlenmiş alfa-enolaz peptid 1
<b>CD40</b>	: Cluster of differantiation 40
<b>DAD</b>	: Diffüz alveolar hasar
<b>DAS-28</b>	: Hastalık aktivite indeksi
<b>DIP</b>	: Deskuamatif interstisyel pnömoni
<b>DLCO</b>	: Akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
<b>DMARD</b>	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
<b>EKO</b>	: Ekokardiografi
<b>ERK</b>	: Ekstraselüler sinyal Düzenleyici kinaz
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatoloji Derneği
<b>FB</b>	: Foliküler bronşiolitis
<b>FEV1</b>	: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm
<b>FLS</b>	: Fibroblast benzeri sinoviyositler
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GWAS</b>	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
<b>HAQ</b>	: Sağlık durumu değerlendirme anketi
<b>HRCT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi
<b>HSP70</b>	: Isı şok protein 70

<b>HSP90</b>	: Isı şok protein 90
<b>İAA</b>	: İnterstisyel akciğer anomalileri
<b>İAH</b>	: İnterstisyel akciğer hastalığı
<b>IP10</b>	: İnterferon gama protein 10
<b>IL-18</b>	: İnterlökin 18
<b>JAK</b>	: Janus kinaz
<b>KL-6</b>	: Krebs von den Lungen 6
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LIP</b>	: Lenfoid interstisyel pnömoni
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktive olan kinaz
<b>MCSF</b>	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>MHC II</b>	: Klas II major histocompatibility antijen
<b>MMF</b>	: Mikofenalat mofetil
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NSIP</b>	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
<b>OP</b>	: Organize pnömoni
<b>PARC</b>	: Pulmoner aktivator ilişkili protein
<b>PI3K</b>	: Fosfoinozitol 3 kinaz
<b>PTPN22</b>	: Protein tirozin fosfotaz non-reseptör tip 22
<b>PUK</b>	: Periferel ülseratif keratit
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>SE</b>	: Paylaşılmış epitop
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizm
<b>SYK</b>	: Dalak tirozin kinaz
<b>UIP</b>	: Olağan interstisyel pnömoni

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri.....	21
Tablo 2. RA-İAH için tanımlanan risk faktörleri.....	30
Tablo 3. RA-İAH Tanı- Risk Faktörleri- Histopatoloji- Tedavi .....	34
Tablo 4. Çalışma hastalarının özellikleri.....	42
Tablo 5. AC tutulumuna göre hastaların genel özelliklerinin dağılımı .....	29
Tablo 6. RF ve Anti-CCP ile HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu .....	43
Tablo 7. DAS-28 ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu .....	43
Tablo 8. Tutulum paterni ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 ilişkisi (p Değerleri) .....	44
Tablo 9. Progresyon ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 ilişkisi .....	34
Tablo 10. DLCO ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu .....	46
Tablo 11. RA tedavisi ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 ortalamalarının karşılaştırması.....	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. RA ilişkili interstisyel akciğer UIP tutulumu.....	18
Şekil 2. RA ilişkili interstisyel akciğer NSİP tutulumu .....	19
Şekil 3. AC tutulumu saptanan hastalarda serum HSP70, HSP90 ve IP10 değerlerinin dağılımı .....	30
Şekil 4. AC tutulum fenotiplerine göre HSP70, HSP90 ve IP10 değerlerinin dağılımı .....	34



## ÖZET

### Romatoid Artrit ile İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Biyobelirteçler

**Amaç:** Romatoid artrit (RA) birçok organ ve dokuyu etkileyen yaygın sistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada RA-İAH'ın erken tespiti ve gelişme riskinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek serolojik markerları araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2019-2020 yılları arasında Dahiliye Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli 87 hastanın takip ve tedavi özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyaların taranmasıyla elde edilmiştir. Akciğer tutulumu olan ve olmayan hastalarla serum IP10, HSP90 ve HSP70 düzeyleri karşılaştırılarak hastalık tutulumu ile biyomarker ilişkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalarımızın ortalama yaşı  $59.9 \pm 10.8$  yıl idi. Akciğer tutulumu saptanan hastalar daha ileri yaşta idi. Akciğer tutulumu olan hastalarda ortalama ESR değeri  $38.52 \pm 19.64$ , tutulum olmayanlarda  $28.12 \pm 13.77$  bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır. Tutulum paternleri ile biyomarkerlar arasındaki karşılaştırmada nodül paterni saptanan hastalarda RF değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca RF ile IP10 arasında ve DAS-28 skoru ile RF arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.

**Sonuç:** Akciğer tutulumu olan RA hastalarının ileri yaşta olması literatürdekine benzer olarak bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>1</sup> Hastalarda yüzde olarak en fazla nodül ve UİP saptanmış olup literatürde de benzer şekilde görülmektedir.<sup>2-5</sup> Hastaların ESR ile akciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.<sup>6</sup> Tutulum paterni ile biyomarkerların değerlendirilmesinde nodül saptanan hastalarda RF değeri istatistiksel anlamlı çıkmıştır.<sup>7</sup> Ayrıca RF ile IP10 arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olan İAH'ın erken saptanmasında yeni biyomarker çalışmaları ümit vaat etmektedir.<sup>8,9</sup>

**Anahtar sözcükler:** HSP70, HSP90, IP10, romatoid artrit, interstisyel akciğer hastalığı

## ABSTRACT

### Biomarkers of Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease

**Objectives:** Rheumatoid arthritis (RA) is a common systemic autoimmune disease which affects many organs and tissues. In this study, serological markers that can help in the early detection and development risk of RA-ILD was investigated.

**Materials and Methods:** In our study, the follow-up and treatment characteristics of 87 patients who were followed up in the Internal Medicine Rheumatology Department between 2019-2020 were obtained by scanning the files of the patients and the computer automation system used in our hospital. Serum IP10, HSP90 and HSP70 levels were compared with patients with and without lung involvement, and biomarker relationships with disease involvement were evaluated.

**Results:** The average of our patients is  $59.9 \pm 10.8$  years. Patients with pulmonary involvement were at an older age. The mean ESR value was found to be  $38.52 \pm 19.64$  in patients with lung involvement and  $28.12 \pm 13.77$  in patients without lung involvement, which was statistically significant. In the comparison between uptake patterns and biomarkers, the RF value was found to be statistically significantly higher in patients with nodule pattern. In addition, a statistically significant positive correlation was found between RF and IP10 and between DAS-28 score and RF.

**Conclusion:** The advanced age of RA patients with lung involvement was found to be statistically significant in our study, similar to the literature.<sup>1</sup> The highest percentage of nodules and UIP were detected in patients, and it is similarly seen in the literature.<sup>2-5</sup> A statistically significant difference was found between the patients' ESR and lung involvement.<sup>6</sup> In the evaluation of the involvement pattern and biomarkers, the RF value was statistically significant in patients with nodules.<sup>7</sup> In addition, a statistically significant positive correlation was found between RF and IP10. New biomarker studies are promising in the early detection of ILD, which is an important cause of mortality and morbidity.<sup>8,9</sup>

**Key words:** HSP70, HSP90, IP10, interstitial lung disease, rheumatoid arthritis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

RA birçok organ ve dokuyu etkileyen yaygın sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA prevalansı toplumda yaklaşık % 0.2-1'dir. RA genellikle metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal eklemler ve el bileğini etkiler. Ekstraartikuler bulgular olarak pulmoner, kardiyovasküler, sinir sistemi ve retikuloendotelial sistemi etkileyebilir.<sup>10-13</sup> Yorgunluk, halsizlik, ateş ve kilo kaybı sık rastlanan bulgular olup bunlar romatoid nodüller, vaskülit, hematolojik anormallikler, Felty sendromu ve romatoid akciğer tutulumu ile ilişkili olabilmektedir.<sup>6</sup> RA-İAH, ekstraartikuler bulgular içinde en ciddi hastalık tutulumu olarak gözükmektedir. RA'lı hastaların yaklaşık %10'unda görülür.<sup>14</sup> Risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, genetik, şiddetli hastalık, yüksek RF ve anti-CCP antikörlerinden oluşur. RA özellikle RF ve anti-CCP varlığı ile karakterize bir hastalık olmasına karşın RF, enfeksiyon ve diğer hastalıklarda yükselebildiğinden RA için spesifik değildir. Buna karşın anti-CCP hastalık için oldukça spesifik olup semptomlar başlamadan yıllar önce saptanabilmektedir. Romatoid artrit, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır.<sup>15</sup> Tütün kullanımı proteinlerdeki sitrülünlenmeyi artırarak bu duruma katkıda bulunur.<sup>16-18</sup>

Son çalışmalar RA-İAH prevalansının son yıllarda arttığını göstermektedir. Bunun nedeni altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tanıda ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerden dolayı olması muhtemeldir.<sup>15,19-30</sup> Bazı çalışmalar RA-İAH tanısını doğrudan klinik bulgularla tanımlamakta ve hastalık prevalansı %2-8 arasında değişmektedir. Halbuki bu yöntemle RA-İAH'nın sadece en ağır formları saptanmakta ve hastalığın prevalansı olduğundan az bulunmaktadır.<sup>19,25</sup> Bazı araştırmalarda hastalığı saptama sensitiviteyi artırmak için klinik takibin bir parçası olarak yapılan göğüs tomografilerinde, İAH veya RA-İAH sıklığı %10-30 arasında çıkmıştır.<sup>26,28</sup> Bunun aksine saptanan İAH'nın önemli bir yüzdesi klinik semptom verecek şekilde akciğer hastalığına sebep olmayabilir ve enfeksiyon, ilaç toksisitesi, tütün kullanımı sonucunda gelişmiş olabilir. Dolayısıyla RA-İAH sıklığının saptanması zor olup tarama stratejisinde ortak bir fikre ulaşılamamıştır.

Bu tutarsızlıklardan dolayı RA-İAH saptanmasında bazı klinik risk faktörleri ve biyomarkerlar ortaya konmuştur. RF ve anti-CCP yükseklikleri RA-İAH için bilinen risk faktörleridir.<sup>1,31-33</sup> Son zamanlarda yapılan çok uluslu bir çalışmada, musin 5B (MUC5B)

organizatör varyant, hastalığın riskinin saptanmasında önemli bir genetik faktör olarak bulunmuştur.<sup>34</sup> RF ve anti-CCP ötesinde diğer antikorlar da RA-İAH riskinin belirlenmesinde araştırılmış olup şu anda sadece araştırma amaçlı kullanılabilir. Bunlar arasında anti-sitrülinlenmiş alfa-enolaz peptid 1 (CEP-1)<sup>35,36</sup>, HSP90<sup>8,37</sup>, HSP70'in RA-İAH ile ilişkisi bulunmuş olup anti-CCP'nin RA-İAH patogenezi ilişkisine katkıda bulunmaktadırlar.<sup>33</sup> Diğer antikor olmayan biyomarkerlar; laktat dehidrogenaz (LDH)<sup>6</sup>, plazma surfaktan protein D<sup>1</sup>, CA-125<sup>38</sup>, matriks metalloproteinazlar<sup>1,39,40</sup>, interferon-  $\gamma$  – indüklenebilir protein 10 (IP10/CXCL10)<sup>39</sup>, pulmoner aktivatör ilişkili protein (PARC)<sup>1</sup>, fibronektin<sup>41</sup> ve IL-18<sup>42</sup> RA'lı hastalarda RA-İAH riskinin belirlenmesinde önemli ölçüde ilişkili bulunmuşlardır. Demografik, klinik faktörler ve biyomarkerları kullanarak RA-İAH varlığını yüksek doğrulukla saptanmasını sağlayan bir model üzerinde çalışılmakta olup RA-İAH taramasında uygulanabilirliği açısından ileriki çalışmalar bize yardımcı olacaktır.<sup>1</sup>

Bu tez çalışmasında RA-İAH'nın erken tespitinde ve risk faktörü olarak hastalığın tespitinde yardımcı olabilecek biyomarkerların tespiti ve önceki çalışmalarda saptanan klinik uygunluğu, RA-İAH'nın alt tipleri, standart risk faktörü olarak bilinen RF ve anti-CCP'nin hastalıkta yüksekliği ile bu biyomarkerların korelasyonu, hastalık aktivite skoru (DAS-28) ve akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit tanımı

Romatoid Artrit (RA), kronik inflamasyonla giden etyolojisi tam olarak bilinmeyen eklem ve dokuları etkileyen multifaktöriyel bir hastalıktır. RA, sinovyal eklemlerin ve kemiklerin progresif ve geri dönüşümsüz olarak hasar gördüğü ve eklem aralığının kaybolduğu ve bunların sonucunda eklem fonksiyon bozukluklarına ve hasara sebep olan bir hastalıktır. Ekstraartikuler eklem dejenerasyonu RA'nın ana özelliği olup eklem kartilajında, ligamentte, tendonlarda ve kemikte hasara yol açar. RA, genellikle simetrik poliartrit olarak ortaya çıkar. Akut ve subakut olarak hastaların %25'inde başlangıç gösterir, fakat palindromik, monoartiküler (hem yavaş hem akut formda), ekstraartiküler sinovitler (bursit, tenosinovit), polimiyaljiya-benzeri ve genel semptomlar (yorgunluk, bitkinlik, kilo kaybı, ateş) ile başlangıç gösterebilir.<sup>10-13</sup>

Palindromik romatizma, tekrarlayan oligoartrit ile kendini gösteren kalıcı radyolojik hasar bulunmamasıyla karakterizedir. Polimiyalji benzeri başlangıç yaşlı hastalarda polimiyaljiya romatikadan ayırt edilmesinde zorluğa yol açabilir.

Erken RA, el ve ayakların küçük eklemlerini simetrik ve poliartrit olarak tutan radyolojik değişikliklerin henüz saptanmadığı bir klinik prezentasyon ile karakterizedir. Amerika Romatoloji Derneği'nin (ACR) 1987<sup>43</sup> yılında yayınladığı kriterler, RA olmadan önce sinsi gelişen erken inflamatuvar artritli hastaların tespit ve tedavisinde düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir.<sup>44</sup> Erken artrit etkin olarak tedavi edilmesi hastalığın gidişatını önlemekte veya geciktirmektedir.<sup>45</sup> Bu nedenlerden ve gelişmelerden dolayı, ACR ve Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR), erken artrit için eklem tutulumu, antikorların mevcudiyeti, akut faz cevabı ve semptom süresini içeren yeni klasifikasyon kriterleri geliştirdiler.<sup>46</sup>

İnflamatuvar artrit ile birlikte akut faz reaktanlarının yüksekliği (CRP ve ESR), uzamış sabah tutukluğu ve serumda antikorların (anti-CCP ve RF) bulunması gibi sistemik inflamasyon bulgularının olması hastada RA varlığına işaret eder.

RA en sık metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve el bilek eklemlerini tutar. Krikoaritenoid dahil hemen hemen her eklemi etkilemesine karşın tuhaf bir şekilde ankilozan spondilit ve psöriatik artrit gibi seronegatif spondiloartritlerin en tipik tutulum yeri olan sakroiliak ve lomber spinal eklemleri de nadiren etkileyebilmektedir.

Kendiliğinden oluşan iki taraflı simetrik eklem tutulumları mutlaka RA açısından araştırılmalıdır.

Klinik özellik olarak sinovitler genellikle sabah erken saatlerde kendilerini gösterir. Eklemler etrafında oluşan sabah tutukluğu 1 saat veya daha uzun bir sürede tamamen düzelmekte olup RA'nın tipik klinik bulgusudur. Sabah tutukluğu süresi hastalık aktivitesiyle ilişkilidir.<sup>47</sup>

Tütün kullanımı RA gelişiminde ana risk faktörü olarak görülmekte ve hastalık gelişim riskini iki katına çıkarmaktadır<sup>48</sup>, ancak bu durum anti-CCP pozitif hastalar için geçerli olup ve anti-CCP negatif hastalıkla ilişki olmadığı gösterilmemiştir.<sup>16,49</sup> Tütün kullanımı 'Ortak epitop (SE)' pozitif olan hastalarda RA gelişimi için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Tütün kullanımı ve iki kopya HLA-DRβ1 ortak epitop sahibi olma ile anti-CCP pozitifliğinin RA gelişim riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>50</sup> Alkol tüketimi, kahve tüketimi, vitamin D seviyesi, oral kontraseptif kullanımı ve düşük sosyoekonomik durum da ek risk faktörleri olarak görülmektedir.<sup>41</sup>

RA'da yeni tedavi stratejileri, erken ve etkili müdahaleler hastalık aktivitesinde azalmaya ve yaşam kalitesinde artmaya olanak sağlamıştır. Bununla birlikte, RA'da mortalite hala artmaktadır ve kardiyovasküler hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) erken ölümlere primer katkıda bulunmaktadır. Subklinik interstisyel akciğer anomalileri (İAA'lar) ise klinik olarak İAH bulguları vermeyen ancak görüntüleme yöntemlerinde saptanan olgulardır. RA'lı hastaların %30-50'sinde tespit edilebilir, ancak klinik olarak anlamlı İAH'ya bireysel ilerleme riski bilinmemektedir. Bununla birlikte, İAA mortalitenin artması ile ilişkilidir. Klinik olarak anlamlı İAH'lar, RA'lı hastaların %5- 10'unda görülür.<sup>15</sup> İAH, tüm RA ölümlerinin yaklaşık % 6'sının nedeni olarak gösterilmiştir.<sup>31</sup> Şiddetli kronik artiküler hastalıkta, RF titresi yüksek olan hastalarda, perikardit, miyokardit, kutanöz vaskülit, oküler inflamasyon ve Felty sendromu gibi diğer sistemik komplikasyonların varlığında plöropulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda RA-İAH'nın prognozunun kötü olduğu, RA- İAH'ın teşhisinden sonra sadece 3 yıllık bir sağkalım olduğu bildirilmiştir.<sup>31</sup>

## 2.2. Epidemiyoloji

Toplumda genelde %0,2-1 arasında görülmektedir. Kadınlarda 3:1 sıklıkla daha çok görülmesine karşın 65 yaş üstünde bu üstünlük kaybolur. Bu bize hormonal faktörlerin patojenik bir rolü olabileceğini düşündürür.<sup>51</sup>

Ülkemizdeki prevalansı ise %0,36'dır. RA insidansı erkeklerde 12-70/100.000, kadınlarda 25-130/100.000'dir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1/3'dür.<sup>52</sup> Gelişmiş ülkelerde insidansı 100.000'de 5 ile 10 arasında seyretmekte olup yaşla beraber artmaktadır.<sup>53,54</sup>

Hastalık prevalansı coğrafi bölgeye göre değişmektedir.<sup>25,55</sup> Hastalık Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, kırsal Batı Afrika gibi dünyanın gelişen diğer kısımlarına göre daha sık görülmektedir.<sup>56</sup> Bu varyasyonlar farklı genetik riskler ve çevre faktörlerinin etkisinin olduğunu bize göstermektedir.

## 2.3. Patogenez

RA, birkaç hastalık alt tipini kapsayan bir klinik sendrom olarak kabul edilir.<sup>57</sup> Bu farklı alt tipler birkaç inflamatuvar kaskada yol açar ve sonuç olarak hepsi ortak yolak ile kalıcı sinovyal inflamasyona yol açar, artiküler kartilaj ve kemikte hasar ile ortaya çıkarlar.<sup>58</sup>

Aile öyküsü hastalık riskini 3-5 kat artırmakta olup tahmini RA kalıtımı %50-60 arasında olmaktadır.<sup>59</sup> RA, klas II major histocompatibility antijen (MHC II/HLA DR) ve diğer non HLA genler ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.<sup>59-63</sup> HLA ve HLA ilişkili olmayan genlerin sitrüllemiş proteinler ve tütün ile ilişkisi gösterilmiştir. Tütün kullanımı, silika maruziyeti, epigenetik ve çevresel risk faktörlerinin anti-CCP üretimi ve anti-CCP ilişkili seropozitif RA gelişiminde tetik rolü bulunmaktadır.<sup>63-72</sup>

Paylaşılmış epitop (SE) HLA-DRB1 allelleri, hastalık gelişiminde %11 risk oluşturduğu tahmin edilmektedir.<sup>72,73</sup> SE, tek başına direkt olarak kötü prognoz ile ilişkili değildir fakat indirekt olarak anti-CCP üretimi ile RA gidişatını etkilemektedir.<sup>73-78</sup>

Birçok çalışmada non-HLA genlerin RA gelişimiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Protein tirozin fosfotaz non-reseptör tip 22 (PTPN22)'nin HLA-DRB1'den sonra RA gelişiminde ikinci en güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>59,73,79-84</sup> Bu genin ayrıca SLE, tip 1 diyabet, sistemik skleroz, myastenia graves, Graves hastalığı ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.

Cluster of differentiation (CD40), antijen sunucu hücrelerde (APCs) bulunan bir kostimülör protein olup birçok immünolojik süreçte gereklidir. CD40'ın RA gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>60,78,83</sup> Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) de RA ilişkisi gösterilmiştir ancak birçok SNP'nin anti-CCP seropozitif RA ile ilişkisi olmasına karşın anti-CCP seronegatif RA ile ilişkisi doğrulanmamıştır.<sup>85</sup>

Genetik, çevresel faktörler ve otoimmün etkileşimi bir üçlü olarak RA için yatkınlık durumu oluşturmaktadır. Aile ve ikiz kardeş çalışmaları yaklaşık olarak %60'a kadar ulaşan genetik faktör etkisini açığa çıkarmışlardır.<sup>63</sup> HLA-DRB1\*01 ve HLA-DRB1\*04 SE allellerinin önemli bir rolü olduğu güvenilir verilerle gösterilmiştir. HLA-DRB1\*04'ün anti-CCP üretimi ile ilişkisi bulunmaktadır.<sup>17-73</sup> Homozigot HLA-DRB1\*0401 allelinin romatoid akciğer hastalığı, romatoid vaskülit, Felty sendromu ve romatoid vaskülitik mononöritle ilişkisi gösterilmiştir. GWAS (Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) en az 30 allelin RA ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bunlardan PTPN22, IL23R, TRAF1, STAT4, CD40, PADI4, IRF5, CCR6 ve CTLA4 en önemli allellerdir.<sup>86</sup>

RA'da sinovyumda yoğun lökosit infiltrasyonu oluşur. Sinovitin bir özelliği olan neoanjioenez lokal hipoksik durum ve sitokinlerle indüklenir. Kronik otoimmün bir hastalık olan RA tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. RA klasik olarak Th1 hücresinin hastalığı olması yanında son zamanlarda Th17 hücresinden salınan IL-17'nin de sinovial inflamasyona katkısına ait veriler giderek artmaktadır. Regülatuar T hücreler RA sinovyumunda fonksiyonel olarak inaktiftir ve TNF- $\alpha$ 'nın da regülatuar T hücre fonksiyonlarını bloke ettiği gösterilmiştir. RA patogenezinde B hücreler de önemli rol oynar.<sup>87</sup> Sinovyal B hücreler, T hücre-B hücre agregatları şeklinde lokalizedir ve ektopik bir lenfoid folikül gibi izlenebilirler.<sup>50</sup>

RA'da kemokin reseptörü CCR9 ekspresyonu, sinovyal makrofaj ve periferik monositlerin CD14+ popülasyonunda artmıştır. CCR9, lökositlerin migrasyonunda ve retansiyonunda esas olan bir kemokindir.<sup>87</sup>

RA'da en önemli inflamatuvar kaskad TNF'nin aşırı üretimi ve sunulmasıdır.<sup>88</sup> TNF aşırı üretimi T ve B lenfositler, sinovyal fibroblastlar ve makrofajlar arasındaki etkileşim gibi birçok sonuca sebep olur. Bu süreç interlökin 6 (IL-6) gibi, kalıcı inflamasyon ve eklem hasarına sebep olan birçok sitokinin aşırı üretimine sebep olur.<sup>89</sup>

Sinovya ve kartilaj hücreleri RA'da eklemden asıl etkilenen lokal hücre popülasyonlarıdır. Sinovyal hücreler fibroblast benzeri ve makrofaj benzeri sinovyal hücrelere bölünebilmektedir. Fibroblast benzeri sinovyal hücreler (FLS), RA'da anormal davranış göstermektedir.<sup>90</sup> TNF- $\alpha$ 'nın kendisi de FLS ekspresyonunu artırır. RA sinovyal hücrelerinde artmış FLS kitlesi oksijeni tüketir ve hipoksi sonucunda anaerobik glikoliz tetiklenir. Bu olaylar sonucunda anjiyogenez uyarılır. Anjiyogenez oluşumu da kronik inflamasyonun devamına neden olur. FLS'ler bununla birlikte erozyon oluşumunda da önemli rol oynarlar.<sup>87,91,92</sup>

Eklem hasarı ile ilgili elde edilen önemli bir bilgi olarak osteoklast aktivasyonu kemik hasarına sebep olan ana unsur olarak gözükmektedir. MCSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve RANKL gibi sinovyal hücrelerde yer alan sitokinler osteoklast farklılaşmasını ve periostal yüzeyden komşu kemiğe invazyonunu artırır. Aynı zamanda TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-17 de osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonunda önemli rol oynarlar.<sup>93</sup>

RF, RA'da bulunan klasik bir antikordur. IgM ve IgA RF, IgG'nin Fc bölümüne karşı anahtar patojenik markerlerdir. RA'lı %50 ile 80 arası hastada RF, anti-CCP veya her ikisi pozitif olarak bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda bulgular anti-CCP ve RF pozitif RA'lı hastalar ile negatif hastalar arasındaki farkları göstermektedir. Anti-CCP pozitif hastalar sinovyal dokuda daha fazla lenfositlere sahipken anti-CCP negatifler daha fazla fibroze ve sinovyal doku kalınlaşması gösterirler. Anti-CCP pozitif RA hastaları artmış eklem hasarı ve kısa remisyon süreleri ile ilişkilidir.<sup>94</sup>

Sitokinlerin aktivasyonu çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna bağlıdır. RA da önemli sinyal yolları MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), JAK (janus kinaz), ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz), Syk (dalak tirozin kinaz), BTK, PI3K (fosfoinozitol 3 kinaz), NF $\kappa$ B'dir.

## 2.4. Tanı

RA başlıca eklem inflamasyonu ile değerlendirilir.<sup>95</sup> Hastaların başvurularında eklem şişliği ve hassaslığı ile global değerlendirme skalaları kullanılır. Standart eklem değerlendirilmesinde öncelikle elin 28 eklemi, üst ekstremiteler ve dirsekler, önemli olmasına rağmen atlanan ayak eklemleri ile değerlendirilir. Bazı uzmanlar ayak eklemlerini de içeren 66 ile 68 eklem değerlendirilmesini önermektedir. Periferik küçük eklemlerin etkilenmesi ve sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla olması önemlidir. Altı

haftadan kısa süreli artrit öyküsü varsa RA dışındaki akut viral artrit gibi sebepler düşünülmelidir. Güçsüzlük, kilo kaybı, düşük dereceli ateş, gibi konstitüsyonel semptomlar ve ekstraartiküler bulgular eşlik edebilir.

RF ve anti-CCP'nin pozitif olmasının RA'da spesifitesi yüksek olsa bile başlangıçta negatif olabilir, laboratuvar ölçümleri eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP'yi muhakkak içermelidir.<sup>96</sup> Hasta bazlı ölçümler ağrı, global ve maluliyet durumu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Sağlık durumu değerlendirme anketi (HAQ) ile maluliyet ölçümü yapılır.

Kombine endeksler bireysel değerlendirmeleri birleştirir.<sup>95</sup> Klinik ve gözlemsel çalışmalarda geniş bir biçimde kullanılmaktadır. DAS28 skoru hastanın güncel durumunu belirlemek için el, el bileği ve dizlerdeki 28 eklem hassaslığı ve şişliğini, hastanın global değerlendirmesini ve ESR veya CRP ölçümünü içerir.<sup>97</sup> Amerika Romatoloji Derneği'nin (ACR) iyileşme kriterleri, klinik vizitlerde hastalık durumundaki değişimin ölçümü, hastalıklı eklem sayısındaki azalma ve diğer birkaç ölçümü içerir. (Hasta ve doktorun global değerlendirmesi, ESR, ağrı ve HAQ) Kombine endekslerin yorumlamasında yüksek değerlerin aktif artrit ve ağrıyı gösterdiğine dikkat etmek gerekir.<sup>98</sup>

**Tablo 1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri<sup>46,99</sup>**

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

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

2010 yılındaki yukarıda yapılan sınıflandırma kriterlerine dikkat edilirse eklem bulgusu olmadan RA tanısı konulamayacağı görülmektedir (Tablo 1).

Juxta-artiküler erozyonlar, progresif RA'nın karakteristik görüntüleme bulgusudur ve genellikle geri dönüşümsüzdür. El ve ayakların direk grafisi ile tanımlanabilir. İki adet tipik lezyon görülmesi tanı konmasında yeterlidir.<sup>100</sup> Grafilerde aşırı hasarın görülmesi hastalığın yetersiz kontrol edildiğini düşündürür ve eklem hasarının hızlı artması yoğun tedavi ihtiyacını gösterir. Ultrason ve MRI gibi yeni görüntüleme modaliteleri bu alanda yapısal hasarı göstermede dikkat çekmektedir, yorumlayan kişiye bağlı olmasından dolayı rutin pratikte değer kazanamamıştır.<sup>101,102</sup> Negatif ultrason bulguları RA gelişimi ihtimali yüksek olan hastalarda negatif prediktif değer oluşturması açısından önemlidir.<sup>103</sup>

## **2.5. Klinik Özellikler**

### **2.5.1. Eklem Bulguları**

RA sinovyal (diartrodial) eklemlerin herhangi birini tutabilir. Ellerde kavrama gücünde azalma olur. En sık olarak hastalık, metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar; sırasıyla el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzlar tutulur. Daha geç dönemlerde temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemleri tutabilir. Vertebralarda ise sadece servikal kısmı, en sık olarak da C1-C2'yi tutar.<sup>104</sup>

#### **2.5.1.1. Eller**

El tutulumu RA'da tipik olarak erken hastalık bulgusudur. MKF, PİF ve el bileğinin sinovitleri palpasyonla karakteristik hassasiyet ve şişlik ayrıca radyolojik olarak kemik hasarı olmadan erken ciddi hareket kısıtlılığına neden olurlar.<sup>10</sup> Ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği ve sublüksasyon gibi deformiteler hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Fleksör tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi olur.<sup>104,105</sup>

#### **2.5.1.2. El Bileği**

RA da el bileği tutulumunda ulnar stiloidde belirginleşme, radial deviasyon ve volar sublüksasyon olabilir. Sinovyal proliferasyon median sinire bası yaparak karpal tünel (%1-5) sendromuna neden olabilir. Etkilenen hastalarda, ilk üç parmakta ve dördüncü

parmağın radyal tarafında dizestezi ve kas güçsüzlüğü gelişir. Erken evrelerde ekstansiyon kısıtlılığı olur.<sup>104-106</sup>

### **2.5.1.3. Dirsekler ve Omuzlar**

Görece olarak dirsekler RA'da çok etkilenmesine karşın erken RA'da tutulumu genellikle çok ciddi değildir. Dirseğin tam ekstansiyonunu kaybolması ilk bulgu olarak görülür ve dirsek sinoviti sonucu ulnar sinir kompresyonu oluşarak 4. ve 5. parmakta dizestezi ve kas güçsüzlüğü oluşabilir. Subkutanöz nodüllerin en sık görüldüğü bölge dirseklerdir.<sup>104,106</sup>

Omuz genellikle erken ve geç hastalıkta etkilenir. Glenohumeral eklem hastalığı, bursitler, biceps tendonu ve akromioklavikuler eklem gibi birçok omuz elemanın etkilenmesi hastalık hedefine göre farklı şekillerde görülmektedir. Rotator kılıf hasarı sık olarak sinsi ilerleyen morbidite sebebi olarak %50 hastada görülmekte olup ani rotator cuff yırtılması ciddi ağrı ve inflamasyonla seyredebilir.<sup>10</sup> Glenohumeral eklem tutulumu özellikle gece üzerine yatmakla ağrıyan ve hareket kısıtlılığına neden olan "frozen shoulder" (donmuş omuz)'a neden olur.<sup>106</sup>

### **2.5.1.4. Ayak ve Ayak Bileği**

MTF eklemının sinoviti RA'nın erken bulgularından olup bariz bir şekilde anlaşılır radyolojik değişikliklerle beraber ilk tutulan eklem bölgelerinden biridir. Valgus deformitesi ve düz tabanlık geç hastalığın sık görülen bulgularındandır.<sup>10</sup> Posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu ortaya çıkar, başparmakta parestezi olur. Retrokalkaneal bursit sonucu topuk ağrısı olur. Aşil tendon rüptürü ve kalkaneal stres fraktürü sonucunda da topuk ağrısı görülür.<sup>105</sup>

### **2.5.1.5. Diz ve Kalça Eklemi**

Patella çevresinde olan sinovyal kalınlaşma rahatlıkla fark edilir. Quadriceps atrofi sıklıkla izlenir. Uzun süreli diz tutulumlarında varus ya da valgus deformitesi ortaya çıkabilir. Dizin aşırı sinovyal sıvı üretimine bağlı popliteal boşlukta sıvı birikimi baker kistini oluşturur.<sup>106</sup> Kalça tutulumu nadir olarak görülmesine karşın %50'ye varan oranla maluliyete yol açabilir<sup>10</sup>. Sinovit sonucu protrusio acetabuli denen kalça hasarına yol açabilir. RA hastalarında kalça ağrısı torakanterik, iskial ve iliak bursaların

tutuluma bağlı olarak gelişebilir. Torakanterik bursit oluşursa uyluk lateralinde ağrı olur.<sup>105</sup>

### **2.5.2. Eklem Dışı Bulgular**

Eklem dışı bulgular RA'lı hastaların %17.8 ile %40'ı arasında görülebilmektedir<sup>106</sup>. Bu tezahürler daha çok ciddi hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. RF ve anti-CCP pozitif hastalarda daha sıklırlar.<sup>108</sup>

#### **2.5.2.1. Konstitüsyonel Bulgular**

Halsizlik, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı sık görülen bulgular olup romatoid nodül, vaskülit, hematolojik bozukluklar, Felty sendromu ve viseral tutulum gibi ekstraartiküler herhangi bir tutulumu bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.<sup>10</sup>

#### **2.5.2.2 Cilt Tutulumu**

Cilt, RA'da en fazla etkilenen ekstraartiküler organlardan biridir. Cilt bulguları genellikle spesifik ve spesifik olmayan şeklinde sınıflandırılmaktadır, farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir.<sup>109</sup>

Spesifik olmayan lezyonlar, spesifiklerden daha sık gözükmektedir; başlıca interfalangeal eklemlerde demle birlikte diffüz cilt atrofisi, palmar eritem ve parmak uçlarında morarma şeklinde görülmektedir.<sup>109</sup>

Romatoid nodüller ve nötrofilik dermatozlar RA'da görünen spesifik cilt bulgularıdır. Romatoid vaskülit, Felty sendromu ve Bywaters lezyonları daha az görülen diğer spesifik bulgularıdır.<sup>109</sup> Romatoid nodüller RA'da en sık görülen eklem dışı bulgudur ve hastaların %25'inde görülmektedir.<sup>110</sup> RF pozitif hastalarda daha sık görülmekle beraber mekanik irritasyonun yoğun olduğu bölgelerde (olekranon, proksimal ulna, topuk arkası, oksiput üzeri ve iskiyal çıkıntı üzerinde) ortaya çıksa da tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Romatoid nodüllerin HLA-DR4 haplotipi (DRB1 allellerinin heterojen grubunu içeren) ile spesifik genetik yatkınlığı bildirilmiştir.<sup>111</sup> Histolojik olarak etrafta fibroblastlar ile birlikte merkezi fibrinoid nekroz ile karakterize olup küçük damar vasküliti sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ciddi eklem dışı hastalık açısından prediktiftirler.

Bywaters tarafından tanımlanan romatoid nodülozis, RA'nın bir varyantı olan palindromik romatizmada görülür. Subkutanöz nodüller ve kistik kemik lezyonları ile seyreder. Genellikle 30 ile 50 yaş arası erkek hastalarda daha sık gözükür.<sup>112</sup> Romatoid nodülozis NSAID ile semptomatik olarak kontrol altına alınabilir ve kendi kendini sınırlar.<sup>113</sup> Hidroksiklorokinle tamamen iyileşme bildirilmiştir.<sup>114</sup>

Hızlanmış romatoid nodülozis, RA hastalarında metotreksat (MTX) tedavisinden sonra komplikasyon olarak tanımlanmıştır.<sup>115</sup> Tedavi öncesi nodülü olmayan hastalarda da çıkabilmektedir.<sup>116</sup> Hidroksiklorokin, kolşisin ve sülfasalazinin MTX ile indüklenmiş nodüloziste faydası gösterilmiştir.<sup>116</sup>

### **2.5.2.3. Göz Tutulumu**

RA en sık göz tutulumuna yol açan (prevalans %0.8-1) romatolojik hastalıktır. Hastaların %25 ile %39'u bu komplikasyona maruz kalırlar ve bazen hastalığın ilk bulgusu olabilir.<sup>117</sup> Anti-CCP varlığı ile göz bulguları arasında ilişki bulunmaktadır.<sup>118</sup>

RA'nın göz bulguları arasında genellikle sklerit, episklerit, keratit ve kuru keratokonjunktivit bildirilmiştir. RA'da en sık göz bulgusu sekonder Sjögren sendromuna bağlı olarak gelişen keratokonjunktivitis sicca'dır. Hastaların %15 ile %28'inde görülebilmektedir.<sup>117</sup> Episklerit hastaların %0,17 ile %3'ünde görülür ve kendini sınırlayan bir durumdur, sklerit ise %0,67-6 oranında görülür ve görme kaybına da yol açabilen daha ciddi bir durumdur.<sup>117</sup> Sklerit tanısı alan hastaların 1/3'ünde RA vardır. Sklerit gözün perforasyonuna kadar ilerleyebilir ve bu duruma 'Skleromalazi perforans' denir. Periferik ülseratif keratit (PUK) en nadir görünen RA tezahürü olmakla beraber RA ciddiyetiyle ilişkili olup daha agresif hastalık tipinin göstergesidir. En önemli PUK komplikasyonu korneal füzyon gelişmesidir.

### **2.5.2.4. Kalp Tutulumu**

Perikardiyal tutulum RA otopsislerinde sık rastlanmasına karşın klinik bulgu veren perikardit ve kalp hastalığı genelde görülmez. Prevalansı %30 ila 50 arasında değişmekte olup saptandığında kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>119-121</sup> Uzun süreli perikardial hastalık fibrinöz perikardite neden olabilir ve hastalar konstriktif perikardit ile başvurabilir.<sup>106</sup> Perikardit genellikle ampirik olarak NSAID'ler özellikle aspirinle 2 hafta süre ile tedavi edilir.<sup>122</sup>

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

Kardiyomyopati fokal, diffüz, nekrotizan veya granümatöz miyokardite bağlı olabileceği gibi steroid gibi kullanılan ilaçlara ikincil olarak da gelişebilir. RA'da görülen restriktif kardiyomyopatinin esas nedeni amiloidozdur ve sublinik olarak hastaların yaklaşık 1/3'ünde olduğu gösterilmiştir. Ekokardiografide görülen ve granüler sparkling adı verilen paternin görülmesi oldukça anlamlıdır.<sup>123</sup>

Kardiyak aritmiler (her türlü iletim problemi görülebilir) RA'da mortalitenin en önemli nedenidir ve genellikle miyokard iskemisi, miyokardit, pulmoner hipertansiyon, kronik vaskülit ve romatoid nodül ile amiloidoza bağlı gelişebilen iletim sistemi bozukluklarına bağlıdır. RA hastalarında kardiyovasküler otonomik disfonksiyona (CAD) bağlı bulgular görülebilmektedir. CAD prevalansı %0-25 arasında olmakla beraber genellikle ECG'de uzamış QT ile tanımlanmıştır.<sup>124</sup> Ventriküler aritmiler uzamış QT ilişkili olduğundan kardiyovasküler mortalite riskinin önemli bir göstergesidir.<sup>125</sup>

#### **2.5.2.5. Nörolojik Tutulum**

RA hastalarında %65-85 arasında nöropati bulunmakla beraber klinik semptoma neden olan nöropati %20 civarındadır. Periferik nörolojik tutulum genel olarak tuzak nöropatisi, mononöritis mülipleks, distal duysal nöropati ve sensorimotor nöropati olarak sınıflandırılabilir.<sup>126</sup>

Atlantoaksiyal subluksasyon (AAS) veya subaksiyal subluksasyona bağlı MSS tutulumu, RA hastalarındaki en sık MSS tutulum şeklidir.<sup>127</sup> Baş ağrısı ve mental durum değişikliği en sık görülen semptomlardır. BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi yüksek protein, pleositoz ve düşük glukoz içerir. Koroner arter hastalığına benzer şekilde RA'da artmış inme riski mevcuttur.

#### **2.5.2.6. Vasküler Tutulum**

Romatoid vaskülit genellikle uzun dönem hastalıkla ilişkilidir ve romatoid nodülle ilişkisi bulunmaktadır.<sup>128</sup> Daha çok küçük damarları tutar. Tip 3 hipersensivite reaksiyonu olarak sınıflandırılır. Sinovyal zar inflamasyonu histolojik olarak postkapiller venüllerin

mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Vaskülit genelde eklem hasarı yerleştikten, eklemlerle ilgili hastalık aktivitesi azaldıktan sonra çıkar.

Romatoid vaskülitin en sık görülen şekli cilt tutulumudur ve hastaların %90'ında görülür. Tırnak yatağı infarktları, kutanöz ülserasyonlar, raş, gangren, palpabl purpura, konstitüsyonel semptomlar gibi heterojen bir klinik gösterir.<sup>129</sup>

Ciltten sonraki en yaygın tutulum yaklaşık %50 hastada görülen periferik sinir tutulumudur. Mononöritis multipleks ve simetrik sensorial nöropati ile kendini gösterir.<sup>130</sup> Sistemik vaskülit nadirdir ancak nekrotizan vaskülit ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkilidir.

Romatoid vaskülit şüphelenilen hastada biyopsi doğru tanı konması için gereklidir. Hastaların laboratuvarlarında sıklıkla yüksek RF(en tipik bulgu), kompleman düşüklüğü, immünkompleks yüksekliği ve serum kriyoglobulin yüksekliği saptanır.<sup>131,132</sup> Genellikle glikokortikoidler ve siklofosfamid, romatoid vaskülit tedavisinde kullanılır.<sup>133</sup>

#### **2.5.2.7. Hematolojik Tutulum**

Anemi en sık görülen hematolojik bulgudur ve hastaların %30 ila 70'inde gözlenir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi en sık iki nedendir. TNF alfa RA'da anemi gelişmesinde önemli gibi görünmektedir. İnfliksımab kullanımı dozla ilişkili hemoglobin düzeyinde artış sağlamıştır.<sup>134</sup>

Lökopeni genellikle ilaçlarla ilişkili olarak çıkar. Artirit, lökopeni ve splenomegalinin beraber seyrettiği hastalığa Felty sendromu adı verilir. Felty sendromunda anemi, trombositopeni, bacak ülserleri, periferik nöropati ve enfeksiyonlar da görülebilir.<sup>10</sup> Felty sendromunda en sık bildirilen patolojik mekanizma vaskülit nedeniyle oluşan venöz yetmezliktir. TNF alfa inhibitörü (%16-19), metotreksat, azatioprin, siklofosfamid kullanımı nötropeniye neden olabilir.<sup>135</sup> Trombositoz sıktır ve genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Trombosit aşırı yüksekliği genellikle hastalığın vaskülit, akciğer fibrozisi gibi eklem dışı bulguları ile ilişkilidir.

#### **2.5.2.8. Böbrek Tutulumu**

RA'ya özgü bilinen böbrek tutulumu yoktur. RA da ölümlerin %20'si renal hasara bağlıdır. Bunların da ortalama yarısında amiloidoz, kalanlarda da kronik glomerulonefrit (GN), romatoid vaskülit ve renal enfeksiyonlar sorumludur. RA'da en sık görülen

durumlar membranöz nefropati, amiloidoz, fokal mesengial proliferatif GN, romatoid vaskülit ve analjezik nefropatisidir.<sup>136</sup>

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlardan (DMARD) özellikle altın bileşikleri, penisillamin ve bucillamine membranöz nefropatiye yol açmaktadır. Metotreksat, yüksek dozda kullanıldığında tubulusta kristalize olarak hasara yol açar. Sülfasalazin nadiren hematüri ve proteinüri gibi bulgulara, interstisyel nefrite neden olabilir.<sup>137</sup> Siklosporin akut doz bağımlı olarak glomerüler afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon yapar, intraglomerüler iskemiye ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. TNF $\alpha$  inhibitörleri proliferatif lupus glomerülonefriti, pauci-immun nekrotizan ve kresentik glomerülonefrit (pANCA pozitif veya negatif) ve renal vaskülitli membranöz glomerülonefrit yapabilir.<sup>138</sup>,

#### **2.5.2.9. Kas-İskelet Tutulumu**

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

Yaygın ya da periartiküler osteoporoz görülebilir. Generalize osteoporozun nedenleri arasında immobilizasyon, inflamatuvar süreç ve özellikle kortikosteroid yan etkisi sayılabilir.

#### **2.6. Romatoid Artritin Akciğer Tutulumu**

Akciğer tutulumu RA'lı hastalarda oldukça sık görülmektedir. Hastalığın ana morbidite ve erken mortalite sebebidir.<sup>139-141</sup> RA ilişkili pulmoner hastalık %5 ile %30 arasında görülmekle beraber bazı çalışmalarda %67 olarak bildirilmiştir.<sup>142</sup> RA'da akciğerin tüm komponentleri tutulabilir. Klinik bulgular patolojik değişiklikleri oldukça yansıtmakta olup görülebilecek patolojik değişiklikler; İAH, plevral efüzyon, hava yolu hastalıkları, enfeksiyonlar, romatoid nodüller, Caplan sendromu, vaskülitler, RA tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen toksisitedir.<sup>143</sup>

Akciğer tutulumu olmaksızın RA tanısı alan hastaların, RA-İAH tanısını aldıktan sonra ortalama yaşam süresi önemli ölçüde azalmakta ve 3-7 yıl arasında değişmektedir. RA-İAH, histolojik ve görüntüleme özelliklerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. En sık tip olarak UIP (olağan interstisyel pnömoni) ve NSIP (nonspesifik interstisyel pnömoni) ve

diğer alt tipler LIP (lenfoid interstisyel pnömoni), DAD (diffüz alveolar hasar), OP (organize pnömoni), DIP (deskuamatif interstisyel pnömoni) , FB (foliküler bronşiolitis) İAH olarak daha az sıklıkta görülmektedir.<sup>144</sup>

### 2.6.1. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İAH, RA'nın en sık görülen tutulumlarından biridir ve hastalık süresi ile prevalansı artmaktadır. Erkan hastalıkta İAH ilişkili HRCT bulguları %25 olmakla beraber 2 yıl içinde %30'a kadar çıkabilmektedir.<sup>24,145,146</sup> ABD'de yapılan popülasyona dayalı araştırmalar, klinik olarak anlamlı RA ile ilişkili İAH'ın kümülatif insidansının 10 yılda %5, 15 yılda % 6,3 ve 30 yıllık takip süresinde %6,8 olduğunu göstermektedir.<sup>147</sup>

Klinik olarak anlamlı RA-İAH, RA hastalarının yaklaşık yüzde 10'unda görülür.<sup>23</sup> Radyografik bulgular, vakaların yaklaşık %50'sinde progresif olduğu bildirilmiştir ve artan solunum semptomları ve bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. Fakat halen progresyonu öngördüren faktörler yetersizdir.<sup>148</sup>

RA'lı hastalarda İAH gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri: İleri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, RF ve anti-CCP pozitifliği ve RA'nın aktif seyretmesidir (Tablo 2).

RA-İAH etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, hümmoral ve çevre faktörlerinin etkisi görülmektedir.<sup>149-152</sup> Ek olarak, bu patolojik senaryo RA tedavisi için kullanılan konvansiyonel DMARD (cs-DMARD) ve biyolojik DMARD (bDMARD)'lar ile farklı çevresel ajanlara (tütün kullanımı, irritanlar ve adjuvanlar) bağlı olabilmektedir.<sup>153-158</sup> Tütün kullanımı İAH gelişimiyle ilişkili en önemli risk faktörü olup ayrıca RA insidansı ile de ilişkilidir.<sup>1,152</sup>

İlginç olarak bazı otörler, eklemdeki immün cevaptan sonra akciğerdeki immüntoleran fazın kırılımı için zaman geçmesi gerektiğini düşünmektedirler. Aslında, anti-CCP pozitif olan bir RA alt tipinde artiküler gelişme olmadan izole akciğer tutulumu olabilmektedir.<sup>159,160</sup>

Sitrülenme mekanizmasında, arjininin sitruline dönüşümünde post-translasyonel enzimatik aktivasyonunda peptidilarginin deaminaz (PAD) tarafından yürütülmekte olup tütün tarafından indüklenebilmektedir.<sup>161</sup> HLA-DRB1 epitopu taşıyan hastalarda sitrülenmiş rezidüer neopeptid olarak davranarak immünolojik toleransı kırabilmekte ve otoimmünite için hedef olabilmektedir.<sup>162-164</sup> İsveçliler tarafından yapılan geniş bir vaka-

kontrol çalışmasında anti-CCP pozitif olan bütün kullanan ve paylaşılan epitopa sahip olan hastalarda 21 kat RA gelişim riski artımı saptanmıştır.<sup>165</sup> RA'da İAH gelişimi için diğer genetik risk faktörleri HLA-B54, HLA-DQ1B\*0601, HLA-B40, HLA-DR4 ve a-1 proteaz inhibitörü kodlayan bölgedir.<sup>166</sup>

**Tablo 2. RA-İAH için tanımlanan risk faktörleri<sup>167</sup>**

Klinikte uygun	Referans	Sadece bilimsel araştırma için uygun	Referans
Demografik Faktörler		Genetik	
İleri yaş	1,31,32,152,168	MUC5B promotör varyantı	41
Erkek cinsiyet	1,31,32,152,168	HLA-DR2 ve diğerleri	173
Yaşam tarzı		Antikorlar	
Tütün Kullanımı	1,31-33	Anti-CEP1	36,174
RA klinik karakteri		Anti-CarP	175
Uzun süredir RA	169	Anti-PAD3	172
Yüksek anti-CCP	1,31-33	Anti-PAD4	172
Yüksek RF	1,31,32	Anti-MAA	176
Yüksek sedim seviyesi	32,152,168	Anti-HSP90	8,37
Prednizolon kullanımı	32,170,171	Anti-IL-1a	177
Romatoid nodüller	172	Diğer biyomarkerlar	
Orta/İleri eklem hastalığı aktivitesi	26	MMP7	1
		PARC	1
		Surfaktan protein D	1
		Fibronektin	41
		IP-10/CXCL10	39
		IL-18	42

Anti-CarP, anti-carbamylated protein; Anti-CEP1, anti-citrullinated alpha-enolase peptide 1; Anti-HSP90, anti-citrullinated heat shock protein 90; Anti-IL-1α, anti-interleukin-1α; Anti-MAA, anti-malondialdehyde-acetaldehyde; Anti-PAD3, anti-peptidyl-arginine deaminase 3; Anti-PAD4, anti-peptidyl-arginine deaminase 4; HLA-DR2, human leukocyte antigen DR2; IL-18, interleukin-18; IP-10/CXCL10, interferon-γ-inducible protein 10; MMP7, matrix metalloproteinase 7; MUC5B, mucin 5B; PARC, pulmonary and activation-related chemokine

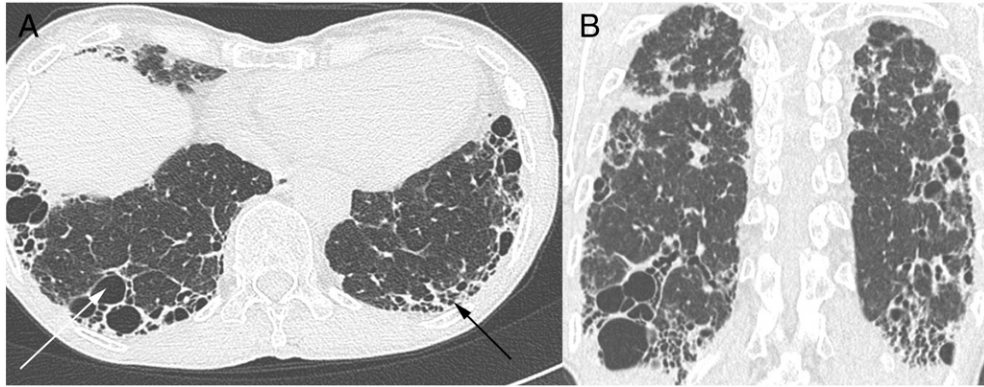
### 2.6.1.1. Klinik

RA-İAH, akciğer tutulumunun yaygınlığına rağmen uzun süre asemptomatik kalabilmektedirler. Başlangıç semptomu genellikle efor dispnesi ve kuru öksürük şeklindedir. Göğüs ağrısı ve ateş nadirdir. Progresif dispne, efor hipoksemisi ve artmış ölü alan ventilasyonuna bağlı olarak çıkmaktadır.<sup>170,178,179</sup> 50-60 yaş civarında başlar. Erkekler kadınlardan 2-3 kat daha fazla etkilenir. Hastalığın erken dönemlerinde solunum sistemi muayenesi normal olabilir. Hastalık ilerledikçe muayene bulguları takipne, her iki akciğer alt zonlarda olan raller (>%75), çomak parmak, pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliği bulgularına kadar değişkenlik gösterir.<sup>180</sup>

### 2.6.1.2. Fenotipler

**Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP):** En sık görülen (%40-60) RA ilişkili İAH histopatolojik alt tipidir.<sup>144</sup> RA ilişkili diğer İAH tiplerine göre daha ileri yaşta, erkeklerde, tütün kullananlarda daha fazla görülür. RA-İAH'daki bu paterne sahip kişilerde daha fazla solunumsal sıkıntılar ve hastaneye yatış mevcuttur. UİP normal akciğer alanlarına serpiştirilmiş aktif fibrozis (fibroblastik odaklar), interstisyel inflamasyon ve bal peteği görünümüyle heterojen tutulumla karakterize genellikle santral alanlardan ziyade subplevral alanları etkileyen bir paterndir.<sup>181</sup>

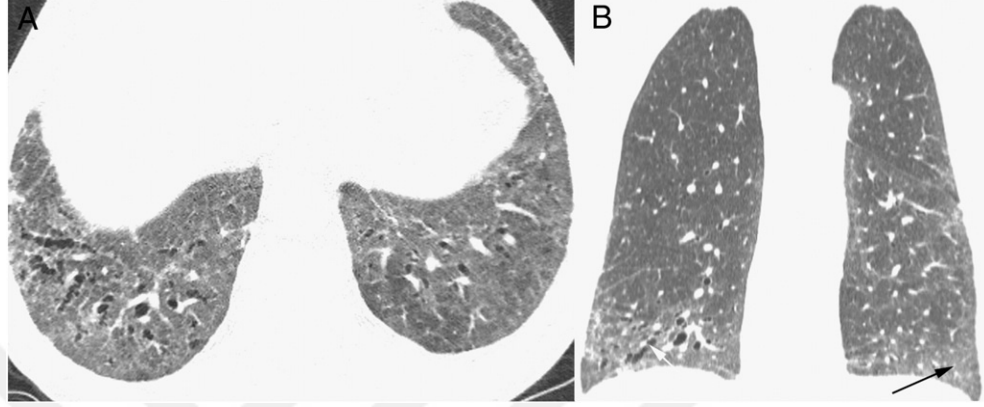
UİP paterni idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) ile benzer görülmüştür. Bu hastalıklar mucin 5B promoter (MUC5B) bölgesinin mutasyonla fonksiyon kazanması açısından benzerlik göstermektedir ve RA ilişkili İAH'larında UİP paterni için ciddi risk faktörü olarak belirlenmiştir.<sup>182-184</sup> Şekilde UİP HRCT'de akciğer görüntüsü verilmiştir (Resim 1).



Şekil 1. Agresif interstisyel akciğer hastalığı olan 73 yaşında RA hastası. Aksiyal HRCT resmi (A) ve koronal resmi (B) işaretler aşırı retiküler tutulumu, yapısal bozulmayı ve bal peteği/plevral kist tutulumunu göstermektedir (siyah ok). Akciğer bazalinde agresif makrokistik formasyon görülmektedir (beyaz ok).<sup>185</sup>

**Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni:** İkinci en sık görülen (%11-30) RA-İAH tipidir.<sup>144</sup> NSİP, hafif orta dereceli bir interstisyel inflamasyon ve hafif ya da yoğun fibrozisin eşlik ettiği kronik bir interstisyel pnömonidir. Diğer tiplere klasifiye edilemediğinden non spesifik denmiştir. Dağınık buzlu cam opasiteleri (genelde bilateral simetrik, %86) en yaygın görünümdür. Subplevral alan NSİP'de genelde korunur. NSİP'de alt loblarda diffüz homojen bilateral yamasal buzlu cam alanları, konsolidasyon

alanları, irregular linear opasiteler, bronkovasküler damarlarda kalınlaşmalar ve bronşektaziler bal peteği görünümü olmaksızın tutulum olmaktadır.<sup>186-189</sup> Şekilde NSİP'in HRCT'de akciğer görüntüsü verilmiştir (Resim 2).



Şekil 2. 72 yaşında RA hastası progresif dispne ve öksürük ile başvurur. Aksial HRCT resmi (A) ve koronal resim (B) subpleural ve peribronşial dağılımlı buzlu cam opasiteleri işaretlerle gösterilmektedir (siyah ok). Bu bulgular RA hastalarındaki NSİP tutulumu ile uyumludur. Sağ aşağı lobda traksiyon atelektazileri de görülmektedir (beyaz ok).<sup>185</sup>

**Organize Pnömoni:** Eski adı ile bronşiolitis obliterans ya da bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak adlandırılan distal bronşiol, respiratuar bronşiol, alveolar kanal ve alveol duvarının tutulduğu diffüz interstisyel bir akciğer hastalığıdır. OP, alveolar kanallar, alveoli ve bronşiollerde 'Masson bodies' adlı havayollarında obstrüksiyona da yol açabilen granülasyon doku tomurcuklarıyla karakterizedir.<sup>190</sup> Plevral efüzyon beklenmez. Patolojisi gevşek kollajen içinde fibroblast ve miyofibroblastlardan oluşan granülasyon dokusudur. İntralüminal granülasyon dokusu, bir alveolden komşu alveole, Kohn gözeneklerinden uzanır ve karakteristik "kelebek" paternini oluşturur.<sup>191</sup> Bu patern primer olarak RA'ya veya ilaç hipersensivitesine bağlı olabilmektedir. Aslında rituksimab, MTX, etanercept ve sulfasalazin tedavisine bağlı geliştiği de bildirilmiştir.<sup>192-194</sup>

**Lenfositik İnterstisyel Pnömoni:** LİP benign lenfoproliferatif bir hastalık olup histolojik olarak lenfoid hücrelerin diffüz poliklonal interstisyel infiltrasyonu ile karakterizedir.<sup>195,196</sup> Bunlar germinal merkez benzeri yapıları infiltre edip alveolar septaların kalınlaşmasına yol açabilmektedir. İlginç olarak LİP sadece RA'da değil, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi ve SLE gibi diğer otoimmün hastalıklarda

saptanabilmektedir.<sup>197</sup> Buzlu cam dansitesi, sentrilobüler nodüller, interstisiyel kalınlaşma HRCT’de başlıca görüntüleme bulgularıdır.

**Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni:** DIP, distal hava yollarının intra-alveolar pigmentli makrofajlar bazen de devasa hücrelerle aşırı birikimiyle karakterizedir.<sup>198</sup> Akciğer biyopsisi DIP tanısı konmasında yararlıdır. Bu patern genellikle tütün kullanımı ile ilişkili olup %10-42 civarında da tütün kullanmayanlarda da görülebilmektedir.<sup>199</sup>

**Foliküler Bronşiolitis:** FB, bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) hiperplazisi veya bronşial nodüler lenfoid hiperplazi olarak bilinen nadir görülen küçük hava yollarının peribronşial alanlarının germinal merkezinde lenfoid foliküller gelişimiyle karakterizedir. Bu hastalık, LIP ile beraber reaktif lenfoproliferatif pulmoner hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır. Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, obstruktif havayolu hastalıkları gibi birkaç durumda görülebilmektedir.<sup>200,201</sup>

### 2.6.1.3. Tanı

Yüksek çözünürlüklü BT (HRCT) RA-İAH şüphelenilen hastanın özellikle erken hastalık, UİP ve NSİP açısından akciğer değerlendirilmesinde ana tanı yöntemidir. RA’lı hastalarda genelde akciğer grafisi normaldir. Histolojik tanı ile karşılaştırıldığında HRCT doğruluğu %70 olarak saptanmıştır.<sup>202</sup> Atipik HRCT bulgularında enfeksiyonu dışlamak ve konvensiyonel tedavilere cevap vermeyen hastalarda UİP paternini diğer RA-İAH subtiplerinden ayırt etmek için biyopsi halen kullanılmaktadır.<sup>203</sup>

Solunum fonksiyon testleri (SFT) de tanıda ayrıca önerilmektedir. SFT’de tipik olarak restriktif patern, akciğer volümlerinde azalma ve karbonmonoksit difüzyon (DLCO) bozukluğu görülür. RA-İAH’larında DLCO bozukluğu erken SFT bulgusudur.<sup>204</sup> 6 dakika yürüme testi de bazen kullanılmaktadır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) değişiklikleri RA-İAH için spesifik olmadığından rutin olarak tanıda kullanılmamaktadır. Diffüz alveolar hemoraji, fırsatçı enfeksiyonlar ve ilaç toksisitesi gibi alternatif tanıları saptanmasında kullanışlı olabilir.<sup>205</sup>

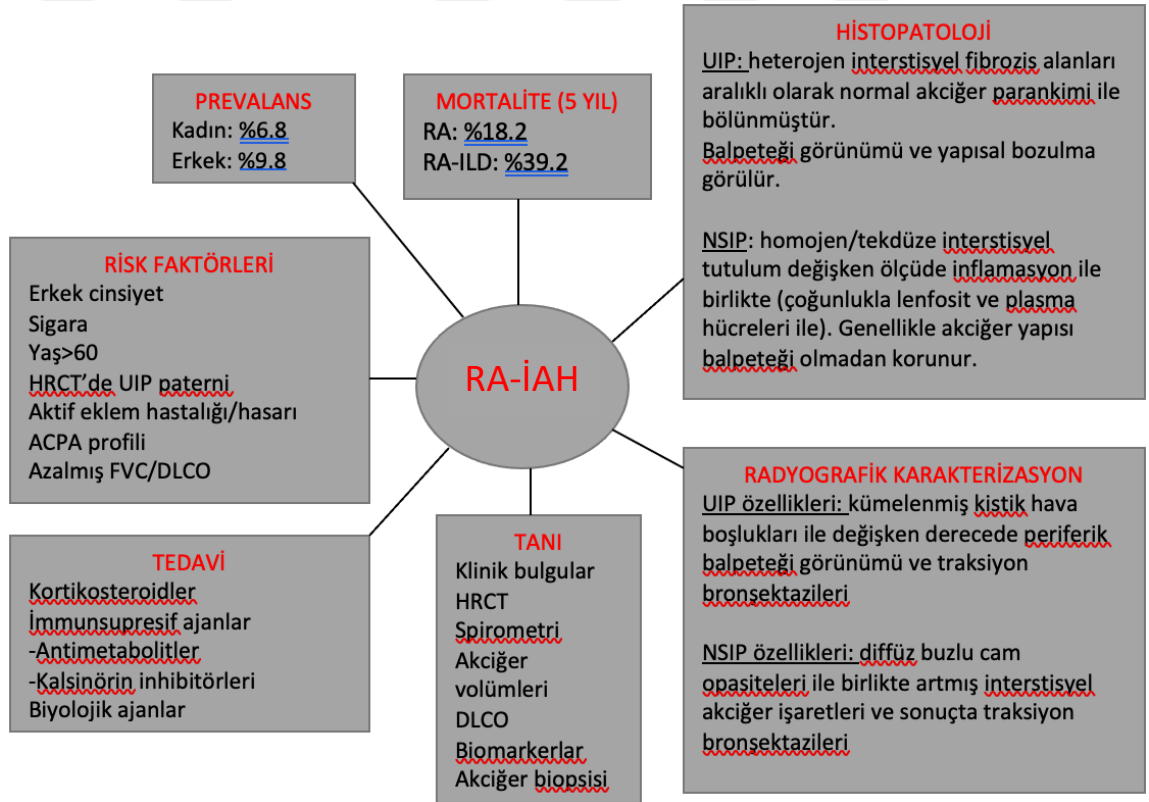
### 2.6.1.4. Tedavi

Tedavi randomize kontrollü çalışmalar olmadığından empiriktir. İlk basamak kortikosteroidlerdir. Akciğer parankiminde olan inflamasyon ve fibrotik süreç üzerine etkilidir. Oral prednizolon sabah tek doz şeklinde ideal kiloya göre 0,5- 1 mg/kg dozunda

başlanmalıdır.<sup>206</sup> Tedaviye cevap genelde ilk 3 ayda belli olur. Sonrasında prednizolon dozu yavaş bir şekilde kademeli olarak düşürülür. OP ve NSIP glikokortikoidlere UIP'e göre daha iyi cevap verirler.<sup>207</sup>

Tedaviye cevap vermeyen hastalarda GCs yanına azatioprin, siklosporin ve siklofosamid gibi diğer immunsupresif tedaviler eklenebilir.<sup>208,209</sup> Bağ doku hastalıklarına bağlı gelişen İAH'da fibroblastlara, endotelial hücelere ve düz kas hücelere olan etkisinden dolayı mikofenolat mofetil (MMF)'in faydası gösterilmiştir.<sup>208</sup> Rituximab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH da için başarılı bulunmuştur.<sup>210</sup>

**Tablo 3. RA-İAH Tanı, Risk Faktörleri, Histopatoloji ve Tedavi<sup>211</sup>**



## 2.6.2. Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon, plöritis ve plevral nodüller en yaygın görülen RA'ya bağlı plevral hastalıklardır.<sup>212-214</sup> Pnömotoraks nadir olarak görülür. Sistemik RA ilişkili plevral komplikasyonlar nadirdir ve insidansı %3 ile 5 arasında seyretmesine karşın postmortem çalışmalarda hastalarında %70'inde bulunmuştur.<sup>212,214,215</sup> Uzun süreli RA, erkek ve

romatoid nodülü bulunanlarda daha sıktır. Romatoid efüzyon genellikle eksuda niteliğindedir ve düşük pH, düşük glikoz, yükselmiş laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi gösterir.<sup>212,214</sup> Kronik plevral inflamasyonun olduğu vakalarda sıvı kolesterol kristallerinden dolayı psödoşilöz yapıda görünebilir, gerçek şilotorakstan sıvıda trigliserid ve şilomikron olmaması ile ayırt edilir.<sup>216</sup>

### **2.6.3. Romatoid Nodül**

RA'ya özgü akciğer tutulumudur. Genellikle subplevral yerleşim gösterirler. Prognoz genelde iyidir ve kendiliğinden gerileyebilirler.

### **2.6.4. İlaçlara Bağlı Akciğer Toksisitesi**

Akut interstisyel pnömoni en sık görülen nonenfeksiyöz pulmoner toksisitedir. Metotreksat'a bağlı pnömonitis %0,5-14 oranında görülmektedir. Leflunomid'e bağlı pnömonitis ve İAH literatürde bildirilmiştir. Ancak MTX'in RA-İAH'ı direk kötüleştirdiğine dair kesin bulgu yoktur.<sup>217</sup> Bazı çalışmalarda Anti-TNF'lerin akciğer üzerine direkt etkisi bilinmemektedir. Özellikle etanercept, infliximab ve adalimumab'ın akciğer toksisitesi bildirilse de 367 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada anti-TNF'lerin mortaliteyi standart tedavilere göre artırmadığı gösterilmiştir.<sup>218</sup>

## **2.7. Romatoid Artrit Tedavisi**

RA hastalığının erken dönemlerinde en hızlı hasar kapasitesine sahiptir. Bu yüzden deformateleri önlemek amaçlı erken tedaviye başlamak önemlidir. O'dell ve ark. yaptığı çalışma sonucu kombine tedavilerin kullanımı RA tedavisinde dönüm noktası olmuştur.<sup>219</sup> Tedaviye başlamadan önce hastalık süresi saptanarak erken RA (ilk 6 ay), orta derecede erken RA (6-24 ay) veya uzun dönem hastalık (>24 ay) olarak kategorize edilmelidir. İkincil olarak hastalık şiddeti saptanmalıdır. Başlangıç tedavisine veya almakta olduğu doğru tedavi rejimine >6 ay cevap vermeyenler devamlı aktif (persistan) hasta kabul edilmelidirler.<sup>220</sup>

### 2.7.1. Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

**Metotreksat:** RA tedavisinde kontrendikasyon yoksa ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır. Metotreksat, DNA sentezini, onarımını ve hücresel replikasyonu inhibe eden bir folat antimetabolittir. Dihidrofolat redüktaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Hücre içinde poliglutamit formuna dönerek aktif olur. Oral veya subkutan kullanılabilir.<sup>221,222</sup> Yan etkileri: mide bulantısı, dispepsi, stomatit, hepatotoksisite, maküler punktat kutanöz erüpsiyon, baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik veya konsantrasyon bozukluğu, alopesi, ateş ve myelosüpresyondur.

**Sülfasalazin:** Sülfasalazin (SSZ), bir azo bağı ile sülfapiridine bağlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) 'den oluşan ön ilaçtır. %30 oranında absorbe edilir. RA tedavisinde aktif olan kısım sülfapiridin kısmıdır. Etki mekanizması net olmamakla beraber antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkisi bulunmaktadır. İdiosinkratik yan etkiler; Stevens-Johnson sendromu, hepatit, pnömonit, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemidir. Doz bağımlı yan etkiler; anoreksi, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, lökopeni, hemolitik anemi, makrositoz ve nadiren megaloblastik anemidir.<sup>223</sup>

**Hidroksiklorokin:** Lizozomlar üzerindeki toll like reseptör (TLR- 9)'u, B hücre kositümülasyonunu, intraselüler TLR-3 ve TLR 7'yi inhibe eder. Günlük 400 mg tek seferde ya da iki doza bölünmüş şekilde kullanılabilir. Emilimi %70 civarındadır. Yan etkiler: Bulantı, kusma, ishal, kaşıntılı makülopapüler cilt lezyonları, hiperpigmentasyon, nöropati, miyopati, kardiyomyopati, aritmi, yüksek dozlarda korneal depozitler ve retinal melanin pigmentlerine bağlanarak retinopatidir.<sup>224</sup>

**Leflunomid:** Dihidrooratat dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. Pirimidin sentezini inhibe eder. Yan etkiler: bulantı, ishal, KCFT bozukluğu, hipertansiyon, akciğer toksisitesi, periferik nöropati, alopesi ve lökopenidir.<sup>225</sup>

**Kortikosteroidler:** Hücre içi reseptörleri ile etkileşime girerek; Prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, makrofaj fagositozunun azaltılması, interlökin IL-1 sekresyonunun azaltılması, dolaşımdaki monosit sayısında azalma, kollajenaz ve lizozomal enzimlerin salınımının engellenmesini gerçekleştirir. Hem radyolojik progresyonu hem de semptomları iyileştirir. DMARD grubunda değildir. Etkileri çabuk başlar. DMARD başlanan hastalarda köprü tedavisi amaçlı başlanır. Kronik kullanımdaki major yan etkiler: kilo alımı, cushingoid görünüm, cilt incilmesi, göz içi basınç artışı, katarakt, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, gastrointestinal ülser, kanama,

osteoporoz, miyopati, emosyonel değişiklikler, psikoz, hiperglisemi, hipotalamo-hipofizer aks süpresyonu, lökositoz ve lenfopenidir.<sup>219</sup>

**Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar:** COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltarak anti-inflatuar etki gösteren ilaçlardır. İhtiyaç halinde mümkün olan en kısa süre kullanılmalıdır. GİS kanama, renal hasar, artmış kardiyovasküler hastalık riski major yan etkileridir.<sup>219</sup>

### 2.7.2. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

**İnflksimab:** Murin değişken bölgesi ile insan sabit bölgesine sahip, direk TNF spesifik bir kimerik monoklonal antikör olan inflksimab rutin klinik kullanıma giren ilk anti-TNF ajandır. Diğer anti-TNF ajanlardan intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması ile ayrılmaktadır.<sup>220</sup>

**Etanercept:** İki TNFR2II molekülü (p75) hücre dışı bölgesi ve immünglobulin Fc parçası füzyon proteininden oluşan insan immünglobulindir (IgG1).<sup>220</sup>

**Adalimumab:** Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve tamamen insan kökenli bir TNF spesifik monoklonal antikördür.<sup>220</sup>

**Golimumab:** Tamamen insan kökenli bir TNF spesifik IgG1 monoklonal antikördür.<sup>220</sup>

**Sertolizumab:** Rekombinant insan immünglobulini Fab parçası ile PEG bileşiminden oluşan sertolizumab bakteride (*Echerichia coli*) üretilen tek anti-TNF ajandır.<sup>220</sup>

**Ritüksimab:** Özellikle humoral immunitede önemli B lenfositler üzerinde bulunan CD20 antijenini hedefleyen monoklonal bir antikördür (IgG1).<sup>227</sup>

**Tosilizumab:** Humanize IL-6 reseptör (membran ve çözünür formun ikisini de inhibe eder) inhibitörüdür. Akut faz cevabını baskıladığından takibinde akut faz reaktanları olan CRP kullanmak uygun değildir.<sup>228</sup>

**Tofasitinib:** Tirozin kinaz inhibitörüdür. JAK1 ve JAK 3'ü inhibe eder.<sup>229</sup>

**Abatacept:** IgG'nin Fc parçasına CTLA-4 eklenmesi oluşan insan IgG1 antikördür. İ.v. ve subkutan formu bulunmaktadır.<sup>230</sup>

## 2.8. Çalışılan Biyomarkerlar

Isı şok protein 90 (HSP90), bir şaperon proteini olup diğer proteinleri düzgün katlanmasına, ısı stresine karşı proteinlerin stabilizasyonuna ve proteinlerin parçalanmasına yardım eder. '90' kısaca 90 kilodaltonluk kütleyle sahip olmasından gelir. HSP90 proteini, her biri proteinin işlevinde çok önemli bir rol oynayan ATP bağlayıcı, protein bağlayıcı ve dimerize edici alan olmak üzere üç işlevsel alan içerir. Stressiz hücrelerde, katlanmaya yardımcı olma, hücre içi taşıma, proteinlerin korunması ve bozulması ve ayrıca hücre sinyalleşmesini kolaylaştırmayı içeren bir dizi önemli rol oynar.

Isı şok protein 70 (HSP70), 70 kilodaltonluk bir protein olup HSP90 ile benzer işlevlere sahiptir. Ayrıca kanserli dokularda aşırı eksprese edilerek apoptoza gitmesini engeller. Nörodejeneratif hastalıklarda bu proteinlerin inhibisyonu ile hastalık progresyonunun engellenebileceği gösterilmiştir.

C-X-C motif kemokin ligand 10 (CXCL10) ve ayrıca Interferon gamma-indüklenmiş protein 10 (IP-10) olarak da bilinen 8.7 kilodaltonluk CXCL10 geni tarafından kodlanan küçük bir sitokindir. Monositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından IFN-gama sitokinine cevap olarak salınırlar. Monosit/makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri ve dentritik hücrelerin kemotaksisinde, T hücrelerin endotelial hücrelere adhezyonunda, antitumor aktivitesinde, kemik iliği hücrelerinin inhibisyonunda ve anjiyogeneziste rol oynar. Hücre yüzeyindeki CXCR3 kemokin reseptörüne bağlanarak etkilerini ortaya çıkarır.

Biz bu tez çalışmamızda literatürde daha önce çalışılan, akciğer tutulumu için risk faktörü belirlenmesinde yardımcı olacağını düşündüğümüz erişilebilirliği kolay olan bu üç biyomarkeri çalıştık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, RA tanısı alan ve beraberinde akciğer tutulumu olan ve olmayan hastalarda, akciğer tutulumu için risk faktörlerini belirlemek ve literatürde daha önce çalışmaları yapılan HSP90, HSP70 ve IP10 proteinlerinin prediktif değerlerini göstermek amacıyla yapılan tek merkezli, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, tanımlayıcı, kesitsel, retrospektif özellikte bir çalışmadır.

Romatoloji polikliniğine 2019-2020 yılları arasında ayaktan başvuran hastalardan yapıldı. RA tanısı daha önce alan ve beraberinde akciğer tutulumu bulunan 46 hasta ve akciğer tutulumu saptanmayan 41 hasta ile toplam 87 hasta çalışmaya dahil edildi.

Literatür eşliğinde oluşturulan veri formuna hastanın sosyodemografik özellikleri, risk faktörleri, RA tanı süresi, başvurusundaki ESR, CRP, RF, anti-CCP değerleri ve DAS-28(CRP) skoru, akciğer tutulumu olanlarda DLCO ve PAB değeri, aldığı tedavileri, immünesupresif tedavi rejimi ile ilgili verileri kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri hastanemiz Enlil HBYS v3.21.12 sisteminden elde edildi. Akciğer tutulumu olan hastaların tanı anındaki çekilen hastanenin PACS sisteminde kayıtlı HRCT ile güncel HRCT filmleri Radyoloji bölümünden uzman doktorla beraber tutulum paterni ve önceki filme göre hastalığın progresyonu açısından sekans okuma yöntemi ile literatüre göre yeniden değerlendirildi.<sup>231,232</sup> Okuyucu tarafından geleneksel görsel tabanlı skorlama Warrick ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir klasifikasyon sistemidir. Bu metot akciğer hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini 0 ile 30 arasında alınan puana göre kategorize eder.<sup>232</sup> Bu puanlama sisteminin sınıf içi korelasyon katsayısına (ICCs) göre radyologlar tarafından yeterli olduğu görüşü hakimdir.<sup>28</sup>

Akciğer tutulum paternleri literatürde en sık görülene göre UİP, NSİP ve nodül olarak 3 paterne ayrıldı.<sup>233</sup> UİP ve NSİP paterni saptanan hastalarda nodül olanlar da belirtildi.<sup>2,3</sup> Hastaların RA için aldığı tedavileri biyolojik ilaç, DMARD ve siklofosfamid-mikofenolat mofetil-azatioprin (Ctx-MMF-AZA) olarak üçe ayrıldı. Ctx-MMF-AZA tedavisi alan hastalar önceki tedavisinde DMARD veya biyolojik ilaç almasına bakılmaksızın ayrı bir grup olarak verildi.

Hastalardan kan örneklerini almadan önce onamları alındı ve kan örnekleri 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri Eppendorf tüplerinde daha sonra

çalışılmak üzere -80 C<sup>0</sup> derece dolaba yerleştirildi. Daha sonrasında çalışmamıza konu olan HSP90, HSP70 ve IP10 Çukurova Üniversitesi merkez laboratuvarında temin edilen kitlerle mikro-elisa yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 5 Haziran 2020 tarihli onay alınarak tasarlandı. Çalışma materyalleri için bilimsel araştırma biriminden 29 Temmuz 2020 tarihli onay doğrultusunda ödenek alındı.

### **3.2 İstatiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimi incelemek için Pearson Korelasyon katsayısı ve ilgili p değeri elde edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Veriler

Çukurova Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalına 2019 ile 2020 yılları arasında polikliniğe başvuran RA tanısı ile takipli 87 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 41'i (%47) akciğer tutulumu olmayan 46'ü (%53) akciğer tutulumu saptanan hastalardan oluşmaktadır. Hastalardan 20 (%23)'si erkek 67 (%77)'si kadın olup erkeklerin %60 ve kadınların %34'ünde akciğer tutulumu saptanmıştır. Akciğer tutulumu olanların yaş ortalaması 63.72±8.77 yıl, tutulumu olmayanlar 55.61±11.41 yıl idi. Tütün kullanım öyküsü olan 19 hastanın % 68.4 olmayanların 68 hastanın % 51.5'inde akciğer tutulumu mevcuttu. Tüm RA grubunun tanı aldıktan sonraki ortalama RA süresi 10.71±8.59 yıldır. Hastaların tanı anındaki tanımlayıcı özellikleri Tablo 4'de belirtildi.

**Tablo 4. Çalışma hastalarının özellikleri**

Hasta Özellikleri	Özellik	Ort±ss Med(Min-Max)
Yaş (yıl) <sup>b</sup>		59.9±10.83 61(21-78)
Tütün Öyküsü <sup>a</sup>	Var	19(21.8)
	Yok	68(78.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>		28.11±4.31 28.7(18.27-39.0)
Cinsiyet <sup>a</sup>	Erkek	20(23)
	Kadın	67(77)
RA tanı süresi (yıl) <sup>b</sup>		10.71±8.59 8(1-48)
AC Tutulumu <sup>a</sup>	Var	46(52.1)
	Yok	41(47.1)
Progresyon <sup>a</sup>	Var	21(48.8)
	Yok	22(51.2)
AC tutulum paterni <sup>a</sup>	Nodül <sup>c</sup>	25(54.3)
	UIP	25(54.3)
	NSIP	8(17.4)
RA tedavisi <sup>a</sup>	DMARD	21(24.1)
	Biyolojik	66(75.9)
	Ctx-MMF-AZA <sup>d</sup>	19(21.8)
Sedimentasyon <sup>b</sup> (mm/saat)		33.62±17.81 30(2-98)
	CRP <sup>b</sup> (mg/L)	12.44±17.75 7.0(1.33-115.0)
DLCO <sup>b</sup> (ml/dk)		32.21±35.09 (10-103)
	EKO-PAB <sup>b</sup>	25.43±9.65 25(15-70)
RF <sup>b</sup> (IU/ml)		206.57±444.18 33.3(5-2550)
	ANTI-CCP <sup>b</sup> (u/ml)	540.74±880.08 197(0-4000)

**Tablo 4'ün devamı**

HSP70 <sup>b</sup>	12.77±30.44
(ng/ml)	2.86(0-200)
HSP90 <sup>b</sup>	29.72±41.72
(ng/ml)	13.57(0-197.58)
IP10 <sup>b</sup>	1598.73±2784.55
(pg/ml)	72.52(0-8000)

<sup>a</sup>Değerler n(%) olarak verilmiştir.

<sup>b</sup>Değerler ortalama±standart sapma ve medyan(min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>c</sup>Nodül, UIP ve NSIP ayrı gruplandırılmıştır, nodülü olanlarda aynı zamanda UIP veya NSIP olabilmektedir.

<sup>d</sup>Üçünden birini alanlar eş zamanlı biyolojik ilaç ve dmard alıp almadığına bakılmaksızın ayrı gruplandırılmıştır.

Akciğer tutulumu olan RA hastalarının 25'inde (%54.3) nodül, 25'inde (%54.3) UIP ve 8'inde (%17.4) NSIP tespit edildi. Bu hastaların tanıdan sonra 21(%48.8)'inde AC tutulumunda progresyon saptandı. Tüm hastaların 21(%24.1)'i DMARD, 66(%75.9)'sı biyolojik ilaç ve önceki tedavisine bakılmaksızın 19(%21.8)'u Ctx-MMF-AZA tedavisinden en az birini almıştır.

## 4.2. Klinik Bulgular

Akciğer tutulumu saptanan ve tutulum saptanmayanların yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p<0.001$ ). Tütün kullanım durumu, BMI ölçüsü, cinsiyet dağılımı, RA hastalık süresi ve DAS-28 skorunu incelediğimizde RA akciğer tutulumu açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. AC tutulumuna göre hastaların genel özelliklerinin dağılımı**

Özellik	RA AC tutulumu olanlar	RA	p
Yaş(yıl) <sup>b</sup>	63.72±8.77	55.61±11.41	$p<0.001^*$
Tütün Öyküsü <sup>a</sup>			
Var	13(28.3)	6(14.6)	
Yok	35(71.7)	33(85.4)	0.202
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	28.7±3.7	27.4±4.8	0.175
Cinsiyet <sup>a</sup>			
Erkek	12(60)	8(40)	
Kadın	34(50.7)	33(49.3)	0.637
RA tanı süresi <sup>c</sup> (yıl)	10.89±8.46	10.51±8.83	
	8.5(1-41)	8(2-48)	0.756
DAS28 skoru <sup>b</sup>	2.48±0.95	2.45±1.07	0.882
Sedimentasyon <sup>b</sup> (mm/saat)	38.52±19.64	28.12±13.77	0.005*
CRP <sup>b</sup> (mg/L)	14.95±17.05	9.62±18.31	0.163
RF <sup>c</sup> (IU/ml)	257.80±536.04	149.10±307.47	
	53.35(5-2550)	30.7(5-1280)	0.257
Anti-CCP <sup>c</sup> (u/ml)	566.21±844.09	512.16±928.52	
	236.5(0-4000)	83.7(0-3998)	0.777
HSP70 <sup>c</sup> (ng/ml)	14.7±37.97	10.61±19	
	4.29(0-200)	2.15(0-101.23)	0.535
HSP90 <sup>c</sup> (ng/ml)	26.77±41.69	33.03±42.03	
	13.21(0-197.58)	18.36(0-172.25)	0.488

**Tablo 5'in devamı**

<b>IP10<sup>c</sup></b>	1717.28±2987.48	1465.72±2568.18	0.677
<b>(pg/ml)</b>	76.27(0-8000)	66.54(0-8000)	

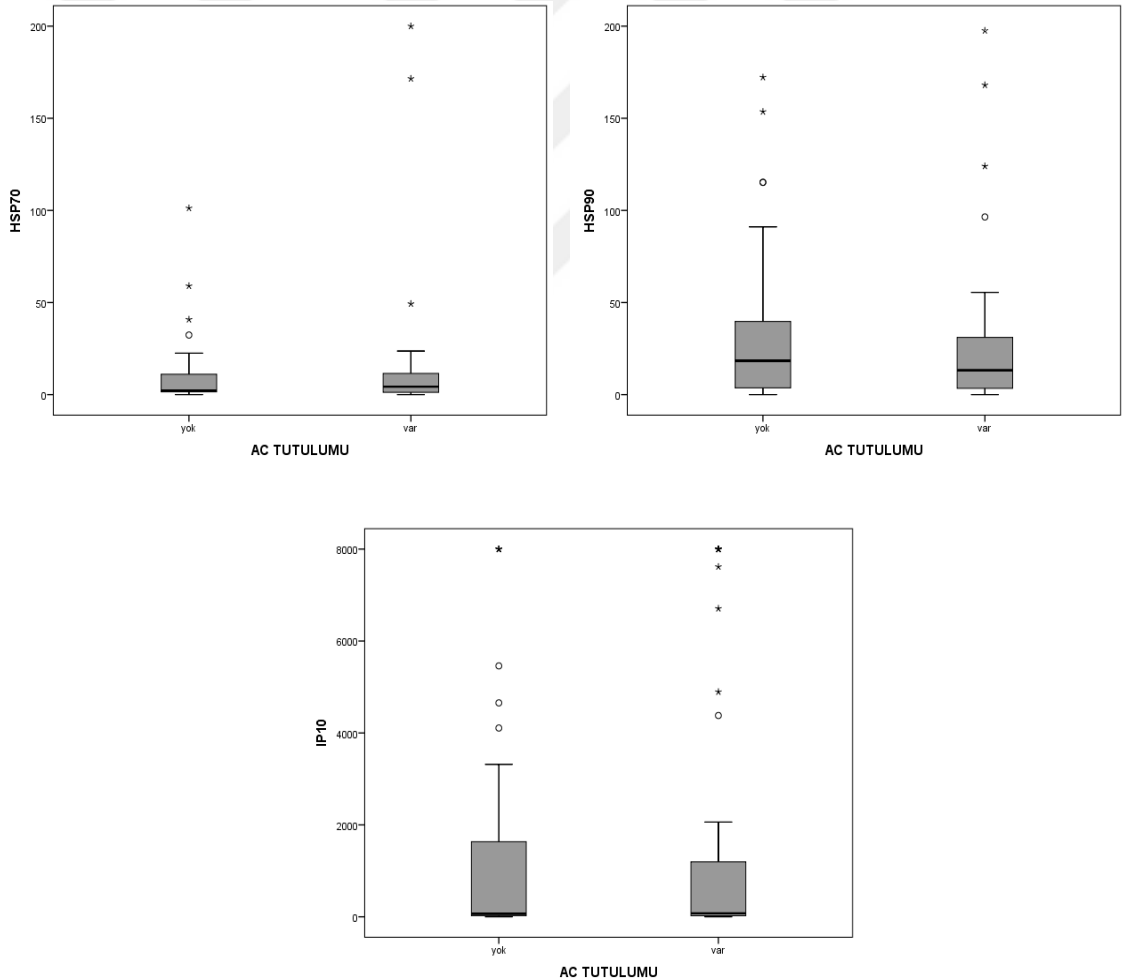
<sup>a</sup>Değerler n(%) olarak verilmiştir.

<sup>b</sup>Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>c</sup>Değerler ortalama±standart sapma ve medyan(min-max) olarak verilmiştir.

\*Değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05)

Hastaların kontrollerinde bakılan sedimantasyon, CRP, RF ve anti-CCP ve çalışmamıza konu olan HSP70, HSP90 ve IP10'a baktığımızda RA akciğer tutulumu olan ve olmayan hastalarda sadece sedimantasyon değeri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.005). Ancak CRP, RF, anti-CCP, HSP70 ve IP10 ortalama değerleri tutulumu olan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte numerik olarak daha yüksek saptanmıştır.



**Şekil 3. AC tutulumu saptanan hastalarda serum HSP70, HSP90 ve IP10 değerlerinin dağılımı. Kutu grafiği (Box-and-Whisker), HSP70(ng/ml), HSP90(ng/ml) ve IP10(pg/ml)'un seviyelerini göstermekte olup daireler aykırı değerleri göstermektedir.**

Akciğer tutulumu için literatürde gösterilen prediktif özelliği olan RF ve anti-CCP ile çalışmamıza konu olan HSP70, HSP90 ve IP10'ın korelasyonuna bakıldığında RF ile IP10 arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişkili bir korelasyon görülmektedir ( $r=0.344$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. RF ve Anti-CCP ile HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu**

	HSP70 (ng/ml)	HSP90 (ng/ml)	IP10 (pg/ml)
RF (IU/ml)	-0.016	0.004	0.344( $p<0.05$ )*
Anti-CCP (u/ml)	-0.132	-0.116	-0.125

\*Değer istatistiksel anlamlıdır.

Hastalık aktivasyon değerlendirmesi için kullan DAS-28 skoru ile biyomarkerların korelasyonuna baktığımızda RF ile DAS-28 skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişkili bir korelasyon görülmektedir ( $r=0.309$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. DAS-28 ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu**

	RF (IU/ml)	Anti-CCP (u/ml)	HSP70 (ng/ml)	HSP90 (ng/ml)	IP10 (pg/ml)
DAS-28 skoru	0.309( $p<0.05$ )*	0.021	-0.236	0.092	-0.027

\*Değer istatistiksel anlamlıdır.

### 4.3. Akciğer tutulum paternine göre biyomarkerların değerlendirilmesi

Akciğer tutulum paternine göre biyomarker değerlerine baktığımızda UIP paterni olan hastalarda HSP70 değeri istatistiksel olarak anlamlı değere yakın düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.051$ ).

RA akciğer tutulumu olan hastalarda RF değerleri ile nodülü olup olmama yüzdesi açısından istatistiksel bir fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). RA akciğer tutulumu olan hastalarda IP10 değeri ortalama değeri akciğer tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

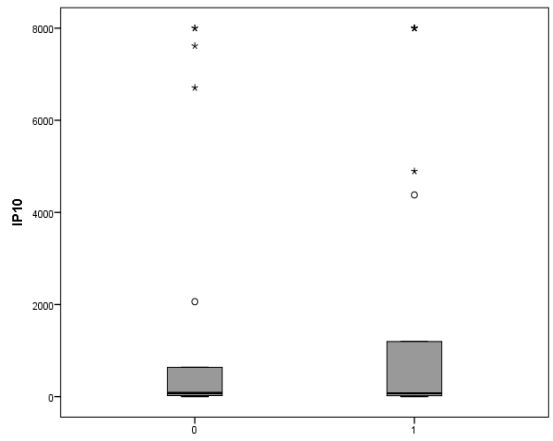
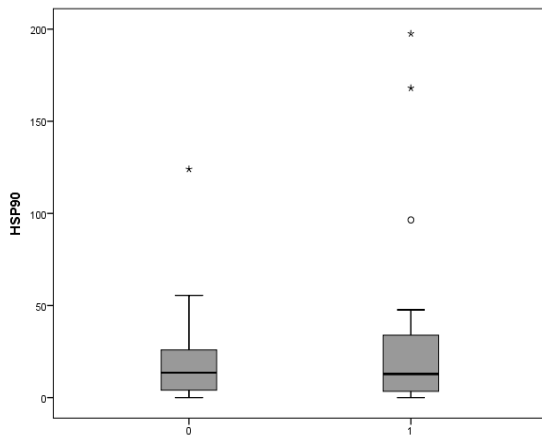
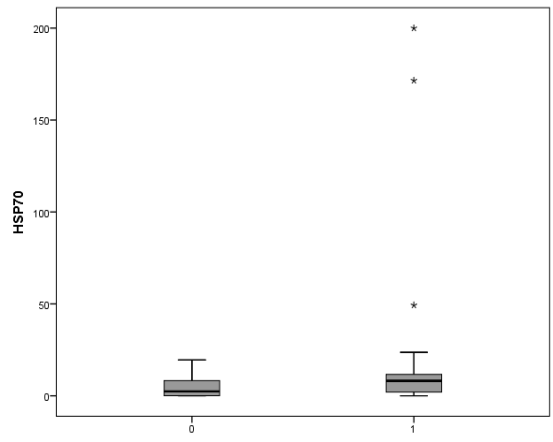
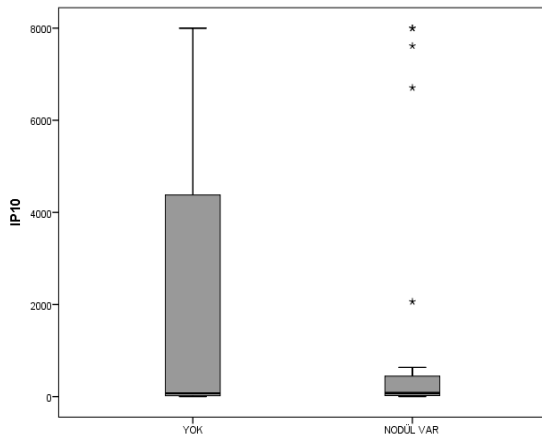
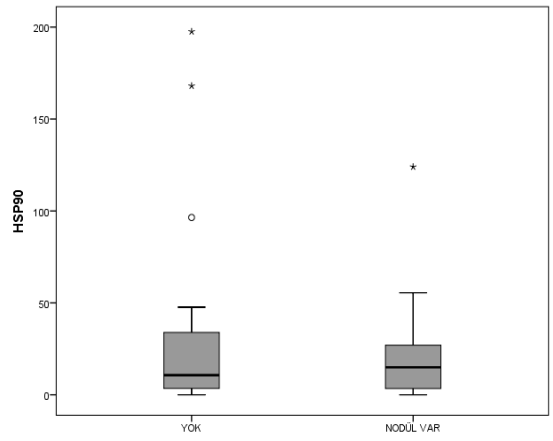
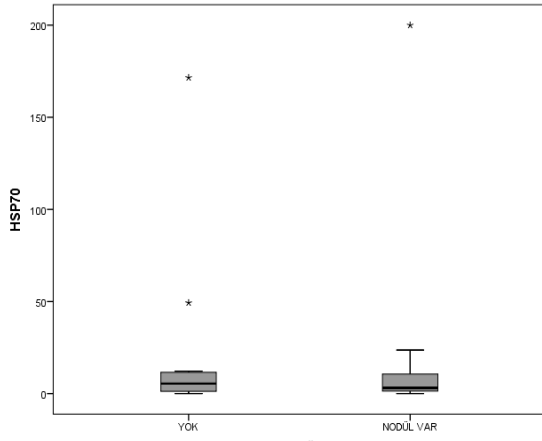
RF, NSIP saptanan ve nodülü olan hastalarda ortalama değer olarak daha yüksek bulunurken, anti-CCP ortalama değer olarak UIP saptanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

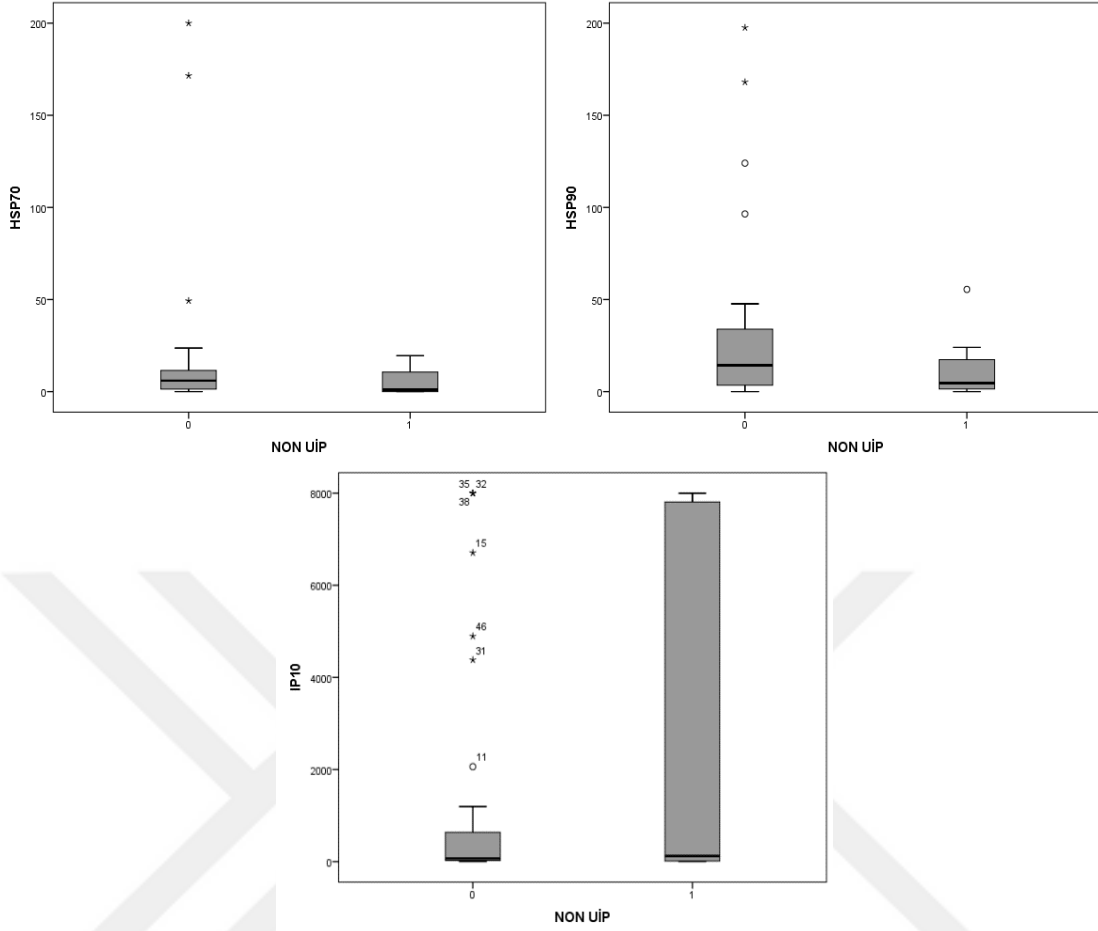
UİP paterninde tutulumu olan hastalarda HSP70 ve HSP90, NSİP paterninde tutulumu olan hastalarda ise İP10 değeri ortalama değer olarak yüksek saptanmasına karşın bu ortalama değer yükseklikleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 8. Tutulum paterni ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 ilişkisi (p Değerleri)**

UİP	VAR	YOK	p
	Ort±ss Med(Min-Max)	Ort±ss Med(Min-Max)	
RF (IU/ml)	187.36±406.26 29.2(5-1850)	341.64±656.45 83.1(5-2550)	0.168
Anti-CCP (u/ml)	635.07±995.74 223(0-4000)	484.23±632.7 250(1.4-2225)	0.947
HSP70 (ng/ml)	22.86±50.23 8.12(0-200)	4.98±5.86 2.39(0-19.52)	0.051
HSP90 (ng/ml)	32.15±50.44 12.85(0-197.58)	20.36±27.88 13.57(0-124)	0.757
IP10 (pg/ml)	1779.65±3042.05 72.52(0-8000)	1643.04±2994.3 80.03(0-8000)	0.783
<b>NSİP</b>			
	VAR	YOK	p
	Ort±ss Med(Min-Max)	Ort±ss Med(Min-Max)	
RF (IU/ml)	616.47±1026.56 35.35(5-2550)	182.29±341.2 62.3(5-1850)	0.921
Anti-CCP (u/ml)	392.8±752.22 152.2(1.4-2225)	602.72±866.96 236.5(0-4000)	0.353
HSP70 (ng/ml)	5.35±7.42 1.06(0-19.52)	16.66±41.48 5.96(0-200)	0.270
HSP90 (ng/ml)	12.79±18.94 4.64(0-55.49)	29.71±44.66 14.29(0-197.58)	0.201
IP10 (pg/ml)	2985.48±4048.54 121.97(-8000)	1450.29±2707.93 69.06(0-8000)	0.853
<b>Nodül</b>			
	VAR	YOK	p
	Ort±ss Med(Min-Max)	Ort±ss Med(Min-Max)	
RF (IU/ml)	417.87±683.9 132(5-2550)	67.23±122.78 24.8(5-567)	0.003*
Anti-CCP (u/ml)	614.38±74.8 250(1.4-2265)	508.86±961.2 223(0-4000)	0.389
HSP70 (ng/ml)	14.15±39.26 3.11(0-200)	15.35±37.33 5.48(0-171.53)	0.956
HSP90 (ng/ml)	21.17±26.01 14.95(0-124)	33.43±54.88 10.7(0-197.58)	0.895
IP10 (pg/ml)	1408.72±2788.42 80.03(0-8000)	2084.62±3238.88 72.52(0-8000)	0.895

\*Değer istatistiksel anlamlıdır.





Şekil 4. AC tutulum fenotiplerine göre HSP70, HSP90 ve IP10 değerlerinin dağılımı. Kutu grafiği (Box-and-Whisker) HSP70 (ng/ml), HSP90 (ng/ml) ve IP10 (pg/ml)'un seviyelerini göstermekte olup daireler aykırı değerleri göstermektedir.

AC tutulumu olan hastalarda, hastalık progresyonu ile biyomarkerlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak progresyonu olan hastalarda IP10 ve HSP90 ortalama değerleri yüksek bulunmuştur. Ancak bu ortalama değer yükseklikleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Progresyon ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 ilişkisi**

	Progresyon		p
	Var Ort±ss Med(Min-Max)	Yok Ort±ss Med(Min-Max)	
<b>RF</b> (IU/ml)	259.07±560.7 42.95(5-2550)	279.54±558.03 63.8(5-1950)	0.618
<b>Anti-CCP</b> (u/ml)	546.31±729.55 210.65(0-2320)	654.55±1000.14 250(1.4-4000)	0.601
<b>HSP70</b> (ng/ml)	8.96±11.32 4.17(0-49.32)	14.58±42.71 7.16(0-200)	0.429
<b>HSP90</b> (ng/ml)	31.87±50.92 15.42(0-197.58)	22.85±32.5 12.43(0-124)	0.444

**Tablo 9'un devamı**

<b>IP10</b>	1974.4±3015.63	1311.35±2832.26	0.253
<b>(pg/ml)</b>	313.29(0-8000)	63.78(0-8000)	

**Tablo 10. DLCO ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90 ve IP10 korelasyonu**

	<b>RF (IU/ml)</b>	<b>Anti-CCP (u/ml)</b>	<b>HSP70 (ng/ml)</b>	<b>HSP90 (ng/ml)</b>	<b>IP10 (pg/ml)</b>
<b>DLCO (ml/dk)</b>	0,100	0.151	0,084	-0,055(p>0,05)	0,079

Hastaların takiplerinde yapılan SFT'lerindeki DLCO değerleri ile biyomarkerların korelasyonuna baktığımızda DLCO ile biyomarkerlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 10).

RA tedavisine göre hastaların biyomarkerlarının değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkmamasına karşın RF, anti-CCP ve IP10 değerleri biyolojik ilaç ve Ctx-MMF-AZA gruplarında DMARD grubuna göre ortalama değerleri daha yüksek bulunmuştur. DLCO ve DAS-28 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 11).

**Tablo 11. RA tedavisi ile RF, Anti-CCP, HSP70, HSP90, IP10, DLCO ve DAS-28 ortalamalarının karşılaştırması**

<b>RA tedavisi</b>	<b>DMARD (Ort±ss) Med(Min-Max)</b>	<b>Biyolojik İlaç (Ort±ss) Med(Min-Max)</b>	<b>Ctx-MMF-AZA (Ort±ss) Med(Min-Max)</b>	<b>p</b>
<b>RF (IU/ml)</b>	170.86±358.54 31.7(5-1850)	320.62±661.77 36.05(5-1100)	335.33±704.39 40(5-2550)	0.761
<b>Anti-CCP (u/ml)</b>	467.11±777.88 156.5(0-3998)	689.82±1005.13 265.85(0-3745)	593.25±1029.11 144(0-4000)	0.494
<b>HSP70 (ng/ml)</b>	6.74±10.93 2.11(0-58.99)	14.32±23.1 9.77(0-101.23)	27.18±57.23 8.96(0-200)	0.067
<b>HSP90 (ng/ml)</b>	30.07±39.97 14.26(0-172.25)	27.62±35.16 20.62(0-153.58)	30.78±52.86 10.7(0-197.58)	0.434
<b>IP10 (pg/ml)</b>	1146.87±2371.04 55.85(0-8000)	1978.91±2897.03 424.4(0-8000)	2427.66±3518.26 163.91(0-8000)	0.164
<b>EKO-PAB (mmHg)</b>	24.55±13.58 20(15-70)	25±8.84 25(15-50)	26.57±5.05 30(15-32)	0.201
<b>DLCO (ml/dk)</b>	75.05±17.81 74(42-110)	61.54±17.18 62(31-95)	47.21±25 44(3.86-104)	0.002*
<b>DAS-28</b>	2.6±1.09 2.13(1.27-5.5)	2.68±0.92 2.7(1.28-4.72)	1.93±0.63 1.74(1.3-3.5)	0.014*

\*Değer istatistiksel anlamlıdır.

## 5. TARTIŞMA

Romatoid Artrit eklem dışı organ tutulumu ile seyreden kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Romatoid artrit (RA) prevalansı yaklaşık toplumda %0,2- 1'dir. Genel olarak RA hastalarının akciğer hastalığı gelişme prevalansı %5 ile 30 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda %60'a kadar çıkabilmektedir.<sup>134,135</sup> Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Romatoloji bölümünde 2019-2020 yıllarında polikliniğe başvuran RA ve RA akciğer tutulumu saptanan hastalar gruplandırılarak erken saptanması güç olan ancak erken tanı ve tedavi ile mortalitesi azalan RA-İAH'nın risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yardımcı olacak biyomarkerlar incelenmiştir.

Çalışmamıza alınan 87 hastanın 46 (%53) akciğer tutulumu tespit edilmiş olup bunların 12(%26.1)'si erkek, 34(%73.9)'ü kadın olup erkeklerin %60'ında kadınların %50.7'sinde akciğer tutulumu saptanmıştır. Cinsiyet faktörü Salaffi ve arkadaşlarının 2014-2018 yılları arasında 151 hasta ile İtalya'da yaptıkları çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da akciğer tutulumu için anlamlı saptanmadı.<sup>28</sup> Clive A. Kelly ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı çalışmada RA-İAH tanı yaş ortalaması 64 ve Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının 1998-2015 yılları arasında yaptığı çalışmada ise 67.4 olarak bildirilmiştir.<sup>2,31</sup> Bizim çalışmamızda akciğer tutulumu olan hastaların ortalama tanı yaşı 63.7, tüm hastaların ortalama RA tanı yaşı 55.6 olup benzer olarak bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan hastalarda ileri yaş çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Doyle ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasında iki farklı merkezden toplamda 189 İAH olan hastayı alarak değerlendirdikleri, demografik verileri baz alarak yapılan eğrinin altında kalan alan (AUC) ile risk sınıflamasını yaptıkları çalışmada da yaş ile İAH ilişkisi, tütün kullanımı ve cinsiyet faktörüne göre daha yüksek çıkmıştır.<sup>1</sup> Salaffi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama hastalık süresi  $7.5\pm 3.8$  yıl bildirilmiş olup bizim çalışmada akciğer tutulumu olan hastaların RA saptandıktan sonraki hastalık süresi 10.8 yıl olarak saptandı ve tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.<sup>28</sup>

Çalışmamızda akciğer tutulumu olan hastalarda tutulum paterni olarak UIP: 25 (%54.3) NSIP: 8 (%17.4) ve akciğer nodülü: 25 (%54.3) olarak saptandı. Akciğer nodülü olanlar UIP ve NSIP paterni varlığına bakılmaksızın ayrıca değerlendirildi. Nobuyuki T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 63 İAH hastası HRCT ile incelenmiş olup UIP 26

(%41), NSİP 19 (%30), bronşiolitis 11 (%17.4) ve organize pnömoni 5 (%8) bildirilmiştir.<sup>3</sup> Jorge A. Zamora-Legoff ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 181 hastanın 98 (%54)'ü UIP, 73 (%40)'ü NSİP, 10 (%6)'u organize pnömoni olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup> Qiang F., Zulma X., Clive A. Kelly ve arkadaşlarının çalışmasında da oranlar benzerdir.<sup>4,5,31</sup> Bizim çalışmamızda da literatürdeki gibi UIP ve NSİP major iki İAH tipidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunda RF ve anti-CCP pozitifliği saptanmıştır. RA akciğer tutulumu olanlarda, tutulumu olmayanlara göre titre olarak daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kelly ve arkadaşlarının 1987 ve 2012 yılları arasındaki 25 yılda saptanan hem RA hem RA-İAH hastalarının geriye dönük inceledikleri çalışmada RF seropozitivitesi ve anti-CCP titresi risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>31</sup>

Song ve arkadaşlarının 2016 yılında bildirdikleri çalışmaya göre de artan yaş, geç başlangıçlı hastalık, erkek cinsiyet ve yüksek RF titresi risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>234</sup> Fleur Aubart ve arkadaşlarının 252 RA hastasının HRCT ile yaptıkları çalışmaya göre yüksek anti-CCP seviyeleri, 1.5 kat artmış RA akciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>235</sup>

Yongfeng Zhang ve arkadaşlarının 2008 ile 2013 yılları arasındaki 550 hastayı alarak yaptıkları çalışmada RA hastaları ve RA-İAH hastaları karşılaştırılmış ve erkek cinsiyet, tütün kullanımı, yaş, hastalık süresi, eklem şişliği, globulin seviyesi, ESR, CRP düzeyi, RF pozitifliği ve RF titresi, FVC, FEV1 ve DLCO'nun istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir.<sup>236</sup> Bizim çalışmamızda da ESR ve CRP RA-İAH grubunda ortalama değeri numerik olarak daha yüksek saptanmış olup aynı zamanda ESR istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (p=0.005).

Harlow ve arkadaşlarının HSP90 üzerinde yaptıkları çalışmada %90 oranında RA-İAH için spesifik olarak çıkmış ve ne IPF de ne de sağlıklı kontrol grubunda yüksek saptanmıştır.<sup>8</sup> Juan Chen ve arkadaşlarının 133 hastayla yaptıkları çalışmada MMP7 ve IP10 seviyeleri RA-İAH hastalığıyla ilişkili anlamlı yüksek titrede saptanmıştır.<sup>9</sup> Aynı zamanda DAS28, RF ve anti-CCP tutulumu olan hastalarda da yüksek düzeyde saptanmıştır. Çalışmamızda da HSP70 ve IP10 RA-İAH hastalarında ortalama olarak yüksek çıkmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca IP10 ile RF

arasında statiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. ( $p<0.05$ ) Bu korelasyon DAS28 skoru ile RF arasında da saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

RF titresi akciğerde nodül saptanan hastalarda olmayanlara göre karşılaştırmasında istatiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur ( $p=0.003$ ). UIP ve NSIP hastalarında IP10 ortalama olarak daha yüksek saptanmasına karşın istatiksel anlamlı bulunmamıştır. UIP paterni olan hastalarda da HSP70 değeri istatiksel olarak anlamlı değere yakın düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.051$ ). UIP tipi tutulum olan hastalarda anti-CCP ve HSP90 değerleri, NSIP tipi tutulumu olanlarda ise RF ve IP10 değerleri daha yüksek saptanmasına karşın istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Akciğer tutulumunda önceki HRCT tetkikine göre progresyon saptanan hastalarda IP10 ve HSP90 daha yüksek saptanmasına karşın istatiksel anlamlı bulunmamıştır. Verilen tedavilere göre değerlerin karşılaştırmasında ise Ctx-MMF-AZA grubunda DLCO belirgin daha düşük saptanmış ve istatiksel anlamlı bulunmuştur ( $p=0.002$ ). İstatiksel anlamlı bir sonuç çıkmamasına karşın RF, anti-CCP ve IP10 değerleri biyolojik ilaç ve Ctx-MMF-AZA gruplarında DMARD grubuna göre ortalama değerleri daha yüksek bulunmuştur. Biyolojik ilaç ve Ctx-MMF-AZA verilen hastalar, hastalıkları daha ağır seyrettikleri için daha ağır tedaviler almakta ve biyomarkerlar da beklenildiği gibi bu gruplarda daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca DAS-28 skoru da tedavi grupları karşılaştırmasında istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır ( $p=0.0014$ ).

Doyle ve arkadaşlarının çalışmasında klinik risk faktörleri ile laboratuvar değerlerinin beraber değerlendirilmesi ile RA-İAH için risk skorlaması oluşturulmuştur.<sup>1</sup> Bu çalışmada MMP7, PARC ve surfactant protein D ve klinik parametlerin kombinasyonu ile AUC değeri 0.97-1.0 bulunmuş olup seçilmiş bazı biyomarkerlar ve klinik risk faktörleri ile efektif olarak erken/subklinik RA-İAH teşhis edilebilmektedir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı CA15-3, CA19-9 ve CA125 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada da, CA-125'in normal referans aralığını aşması ile RA-İAH riski 6 kat artmış olarak bulunmuştur.<sup>38</sup> Lee ve arkadaşlarının yaptıkları 41 RA-İAH hastasını da içeren bir çalışmada bağ dokusu hastalığı ilişkili ILD hastalarında krebs von den Lungen 6 (KL-6) seviyeleri, İAH saptanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. TNF inhibitörlerinin RA-İAH'de kullanımına bakıldığı çalışmada KL-6'nın İAH'nı kötüleştirilen bir biyomarker olduğu tespit edilmiştir.<sup>237</sup>

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA hastalarının yaklaşık %15'inde akciğer tutulumu ilk bulgudur. Bu durumu bilmek göğüs hastalıkları ve romatoloji arasındaki iletişim açısından oldukça önemlidir. Akılda tutulmalıdır ki hastalarda İAH ile uyumlu bulgular ortaya çıktığında eklem tutulumları olmayabilir, ancak takip eden dönemde RA gelişebilir. Bu açıdan hem göğüs hastalıkları hem de romatoloji uzmanları uyanık olmalıdır.

RA ve akciğer tutulumu varlığında kuvvetli seropozitiflik vardır. Romatoid faktör bu durumda daha da öne çıkmaktadır. Titresi de daha yüksektir. Titre ile mortalite arasında da bir ilişki saptanmıştır.

Hastaların rutin pratikte ilk değerlendirilirken sorgulama (nefes darlığı), muayene (ral) ve akciğer grafisi oldukça önemlidir. Özellikle UIP paternindeki hastalar bu ilk değerlendirme ile daha rahat saptanabilmektedir. NSİP paternindeki hastalarda rutin sorgulama sırasında gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle şüphenin yüksek olması ve gerektiği durumlarda HRCT istenmesi romatoloji doktorunun aklında olmalıdır.

RA'nın daha iyi kontrol edilebilmesi ve mortalite ve morbiditesinin azalmasına rağmen RA-İAH önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Genel bir görüşe varılmış tedavisinin olmaması ve geç saptanması bunun önemli bir nedenidir. Hastalığın erken saptanmasında bu yeni biyomarkerlar klinik kullanımda yaygınlaşırsa umut vaat etmektedirler. Bizim çalışmamızda bu yeni biyomarkerlarda istatistiksel anlamlı sonuç alınamamasına karşın ESR'nin akciğer tutulumuna göre karşılaştırması, DAS-28 ile RF ve RF ile IP10 arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. UIP ve NSİP hastalarında IP10 ortalama olarak daha yüksek saptanmasına karşın istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. UIP tipi tutulum olan hastalarda anti-CCP, HSP70 ve HSP90 değerleri, NSİP tipi tutulumu olanlarda ise RF ve IP10 değerleri daha yüksek saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. Hasta sayısı artırılarak bu markerlar yeni hasta gruplarında çalışılabilir.

## KAYNAKLAR

1. **Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, et al.** Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* **2015**;191:1403-12.
2. **Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL.** Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2017**;56:344-50.
3. **Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al.** Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* **2004**;232:81-91.
4. **Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, et al.** High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: relationship to survival. *Respiratory medicine* **2017**;126:100-4.
5. **Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y.** Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clinical rheumatology* **2019**;38:1109-16.
6. **Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y.** Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* **2017**;36:817-23.
7. **De Rycke, Leen, et al.** "Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations." *Annals of the rheumatic diseases* 63.12 (2004): 1587-1593.
8. **Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al.** Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* **2013**;65:869-79.
9. **Chen J, Song S, Liu Y, et al.** Autoreactive T cells to citrullinated HSP90 are associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases* **2018**;21:1398-405.
10. **Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C.** The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology* **1998**;27:S18-S24.
11. **Grassi W, Blasetti P, Core P, Cervini C.** Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **1994**;33:139-41.

12. **Wollheim FA.** Rheumatoid arthritis the clinical picture. *Oxford Textbook of Rheumatology* Oxford, Newyork, Tokyo **1998**;1010.
13. **Spector TD, Hart DJ, Powell RJ.** Prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in women: evidence for a secular decline. *Annals of the rheumatic diseases* **1993**;52:254-7.
14. **Ellman P, Ball R.** "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations. *British medical journal* **1948**;2:816.
15. **Hyltdgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al.** A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the rheumatic diseases* **2017**;76:1700-6.
16. **Morgan AW, Thomson W, Martin SG, et al.** Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis & Rheumatism* **2009**;60:2565-76.
17. **van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE.** The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2007**;56:425-32.
18. **Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2006**;54:38-46.
19. **Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al.** Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism* **2010**;62:1583-91.
20. **Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, et al.** Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *The Journal of rheumatology* **2019**;46:360-9.
21. **Dong H, Julien PJ, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH.** Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study evaluating prevalence and progression. *European journal of rheumatology* **2019**;6:193.
22. **Gabbay E, Tarala R, Will R, et al.** Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine* **1997**;156:528-35.

23. **Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ.** The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology* **2019**;58:2031-8.
24. **Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA.** Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology* **2011**;30:217-21.
25. **Koduri G, Norton S, Young A, et al.** Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology* **2010**;49:1483-9.
26. **Sparks JA, He X, Huang J, et al.** Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically-apparent RA-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* **2019**;71:1472.
27. **Alamoudi OS, Attar SM.** Pleuropulmonary manifestation in patients with rheumatoid arthritis in Saudi Arabia. *Annals of thoracic medicine* **2017**;12:266.
28. **Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A.** High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine (Baltimore)* **2019**;98:e17088.
29. **Yilmazer B, Gümüştas S, Coşan F, et al.** High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *La radiologia medica* **2016**;121:181-9.
30. **McFarlane IM, Zhaz SY, Bhamra MS, et al.** Assessment of interstitial lung disease among black rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology* **2019**;38:3413-24.
31. **Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al.** Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology* **2014**;53:1676-82.
32. **Restrepo JF, Del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A.** Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **2015**;34:1529-36.
33. **Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al.** Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Annals of the rheumatic diseases* **2014**;73:1487-94.

34. **Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al.** MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* **2018**;379:2209-19.
35. **Yu M, Guo Y, Zhang P, et al.** Increased circulating Wnt5a protein in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia (RA-ILD). *Immunobiology* **2019**;224:551-9.
36. **Alunno A, Bistoni O, Pratesi F, et al.** Anti-citrullinated alpha enolase antibodies, interstitial lung disease and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2018**;57:850-5.
37. **Chen J, Song S, Liu Y, et al.** Autoreactive T cells to citrullinated HSP90 are associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases* **2018**;21:1398-405.
38. **Wang T, Zheng X-J, Ji Y-L, Liang Z-A, Liang B-M.** Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical and experimental rheumatology* **2016**;34:587-91.
39. **Chen J, Doyle TJ, Liu Y, et al.** Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* **2015**;67:28-38.
40. **White ES, Xia M, Murray S, et al.** Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine* **2016**;194:1242-51.
41. **Liao KP, Sparks JA, Hejblum BP, et al.** Phenome-Wide association study of autoantibodies to citrullinated and noncitrullinated epitopes in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* **2017**;69:742-9.
42. **Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, et al.** Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scandinavian journal of rheumatology* **2019**;48:87-94.
43. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1988;31:315-24.50. Biver E, Beague V, Verloop D, et al. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine* **2009**;76:497-500.
44. **Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L.** Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* **2009**;68:1184-91.

45. **Morvan J, Berthelot J-M, Devauchelle-Pensec V, et al.** Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10-year cohort. *The Journal of rheumatology* **2009**;36:2428-34.
46. **Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al.** The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report. *Arthritis & Rheumatism* **2010**;62:2582-91.
47. **Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J, Buchanan WW.** Circadian rhythm in pain, stiffness, and manual dexterity in rheumatoid arthritis: relation between discomfort and disability. *Annals of the rheumatic diseases* **1991**;50:243-8.
48. **Carlens C, Hergens M-P, Grunewald J, et al.** Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine* **2010**;181:1217-22.
49. **Kallberg H, Padyukov L, Plenge R, et al.** Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* **2007**;80:867-75.
50. **McInnes IB, Schett G.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **2011**;365:2205-19.
51. **Symmons D, Turner G, Webb R, et al.** The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* **2002**;41:793-800.
52. **Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, et al.** Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respiratory medicine* **2013**;107:1247-52.
53. **Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo M, Carmona L, Group\* SS.** The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* **2008**;47:1088-92.
54. **Pedersen JK, Kjær NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K.** Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatology international* **2009**;29:411-5.
55. **Biver E, Beague V, Verloop D, et al.** Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine* **2009**;76:497-500.

56. **Kalla AA, Tikly M.** Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* **2003**;17:863-75.
57. **van der Helm-van AH, Huizinga TW.** Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis research & therapy* **2008**;10:1-8.
58. **Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht E, Toes R, Huizinga T, Van Laar J.** Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **2008**;58:53-60.
59. **Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al.** Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature genetics* **2010**;42:508-14.
60. **van der Linden MP, Feitsma AL, le Cessie S, et al.** Association of a single-nucleotide polymorphism in CD40 with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2009**;60:2242-7.
61. **Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, et al.** A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nature genetics* **2010**;42:515-9.
62. **Viatte S, Lee JC, Fu B, et al.** Association between genetic variation in FOXO3 and reductions in inflammation and disease activity in inflammatory polyarthritis. *Arthritis & Rheumatology* **2016**;68:2629-36.
63. **Lee JC, Espéli M, Anderson CA, et al.** Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell* **2013**;155:57-69.70.
64. **Scherer HU, van der Linden MP, Kurreeman FA, et al.** Association of the 6q23 region with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **2010**;69:567-70.
65. **Knevel R, De Rooy D, Gregersen P, et al.** Studying associations between variants in TRAF1-C5 and TNFAIP3-OLIG3 and the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis in multiple cohorts. *Annals of the rheumatic diseases* **2012**;71:1753-5.
66. **Maxwell JR, Marinou I, Kuet K-P, et al.** Rheumatoid arthritis-associated polymorphisms at 6q23 are associated with radiological damage in autoantibody-positive RA. *The Journal of rheumatology* **2012**;39:1781-5.
67. **Knevel R, Klein K, Somers K, et al.** Identification of a genetic variant for joint damage progression in autoantibody-positive rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **2014**;73:2038-46.

68. **Teare MD, Knevel R, Morgan MD, et al.** Allele-dose association of the C5orf30 rs26232 variant with joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **2013**;65:2555-61.
69. **Van Steenbergen H, Rantapää-Dahlqvist S, van Nies J, et al.** Does a genetic variant in FOXO3A predict a milder course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* **2014**;66:1678-81.
70. **Yeganeh F, Mousavi SMJ, Hosseinzadeh-Sarband S, et al.** Association of CD26/dipeptidyl peptidase IV mRNA level in peripheral blood mononuclear cells with disease activity and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **2018**;37:3183-90.
71. **Mousavi MJ, Jamshidi A, Chopra A, Aslani S, Akhlaghi M, Mahmoudi M.** Implications of the noncoding RNAs in rheumatoid arthritis pathogenesis. *Journal of cellular physiology* **2019**;234:335-47.
72. **Muthana M, Hawtree S, Wilshaw A, et al.** C5orf30 is a negative regulator of tissue damage in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2015**;112:11618-23.
73. **van der Helm AH, Wesoly JZ, Huizinga TW.** Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* **2005**;17:299-304.
74. **Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, et al.** Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2009**;60:916-23.
75. **Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al.** Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis & Rheumatism* **2005**;52:3433-8.
76. **van der Woude D, Alemayehu WG, Verduijn W, et al.** Gene-environment interaction influences the reactivity of autoantibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Nature genetics* **2010**;42:814-6.
77. **Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, et al.** Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews* **2010**;9:140-3.
78. **Scott I, Steer S, Lewis C, Cope A.** Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology—linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* **2011**;25:447-68.

79. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* **2006**;2:425-33.
80. Faragó B, Magyari L, Sáfrány E, et al. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* **2008**;67:248-50.
81. Farago B, Talian GC, Komlosi K, et al. Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk for rheumatoid arthritis in Hungarian subjects. *Rheumatology international* **2009**;29:793-6.
82. Goëb V, Dieudé P, Daveau R, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR2 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology* **2008**;47:1208-12.
83. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* **2011**;63:459-66.
84. de Vries R. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! *Current opinion in rheumatology* **2011**;23:227-32.
85. Ding B, Padyukov L, Lundström E, et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis & Rheumatism* **2009**;60:30-8.
86. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* **2019**;702:8-16.
87. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* **2011**;23:233-40.
88. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology Annual Reviews* **1996**;14:397-440.
89. Choy E, Isenberg D, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis & Rheumatism* **2002**;46:3143-50.

90. Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *The American journal of pathology* **1996**;149:1607.
91. Tolboom TC, van der Helm-Van Mil AH, Nelissen RG, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **2005**;52:1999-2002.
92. Cascao R, Rosário H, Souto-Carneiro M, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmunity reviews* **2010**;9:531-5.
93. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *The Journal of Immunology* **2010**;184:6396-406.
94. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2009**;60:2232-41.
95. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* **2007**;25:S22.
96. Wells GA. Patient-driven outcomes in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology Supplement* **2009**;82:33-8.
97. Aletaha D, Smolen JS. The simplified disease activity index and clinical disease activity index to monitor patients in standard clinical care. *Rheumatic Disease Clinics* **2009**;35:759-72.
98. Wolfe F, Michaud K, Pincus T, Furst D, Keystone E. The Disease Activity Score is not suitable as the sole criterion for initiation and evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy in the clinic: discordance between assessment measures and limitations in questionnaire use for regulatory purposes. *Arthritis & Rheumatism* **2005**;52:3873-9.
99. Kay, Jonathan, and Katherine S. Upchurch. "ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria." *Rheumatology* 51.suppl\_6 (2012): vi5-vi9.106. Couret M, Combe B, Chuong V, Leroux J, Blotman F, Sany J. Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. *The Journal of rheumatology* **1988**;15:1427-30.
100. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van AH. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis research & therapy* **2009**;11:1-9.

101. **Boutry N, Morel M, Flipo R-M, Demondion X, Cotten A.** Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *American journal of roentgenology* **2007**;189:1502-9.
102. **Kubassova O, Boesen M, Peloschek P, et al.** Quantifying disease activity and damage by imaging in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2009**;1154:207-38.
103. **Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, et al.** Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* **2011**;50:1137-47.
104. **Goldman L, Schafer AI.** Goldman-Cecil: Elsevier Health Sciences Spain-R; **2016**.
105. **ÇETİN GY.** Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*. 2012;5(2):15-20.113. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis research & therapy* **2019**;21:1-10.
106. **Venables P, Maini R.** Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Obtenido el* **2016**;26.
107. **Turesson C, Jacobsson L, Bergström U.** Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford, England)* **1999**;38:668-74.
108. **Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnat M-C, et al.** Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **2005**;32:1448-51.
109. **Lora V, Cerroni L, Cota C.** Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* **2018**;153:243-55.
110. **Ziff M.** The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **1990**;33:761-7.
111. **Decker JL.** Extra-articular rheumatoid disease. *In Arthritis & Allied Conditions* **1985**:620-42.
112. **Bywaters E.** A variant of rheumatoid arthritis characterized by recurrent digital pad nodules and palmer fasciitis, closely Resembling palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis* **1949**;16:1.

113. **Couret M, Combe B, Chuong V, Leroux J, Blotman F, Sany J.** Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. *The Journal of rheumatology* **1988**;15:1427-30.
114. **McCarty D.** Complete reversal of rheumatoid nodulosis. *The Journal of rheumatology* **1991**;18:736-7.
115. **Kremer JM, Lee JK.** The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **1986**;29:822-31.
116. **Sayah A, English III JC.** Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2005**;53:191-209.
117. **Feist E, Pleyer U.** Erkrankungen des äußeren Auges bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* **2010**;69:403-10.
118. **Vignesh APP, Srinivasan R.** Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* **2015**;9:393.
119. **Hurd ER.** Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; **1979**: Elsevier. p. 151-76.
120. **Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, et al.** Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis research & therapy* **2019**;21:1-10.
121. **Ortega-Hernandez O-D, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M.** Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **2009**;28:767-75.
122. **Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al.** Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine* **2010**;11:712-22.
123. **Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J.** The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **2004**;23:193-8.

124. **Schwemmer S, Beer P, Scholmerich J, Fleck M, Straub RH.** Cardiovascular and pupillary autonomic nervous dysfunction in patients with rheumatoid arthritis-a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* **2006**;24:683-9.
125. **Chauhan K, Ackerman MJ, Crowson CS, Matteson EL, Gabriel SE.** Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* **2015**;33:84.
126. **Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Di Girolamo C, Massini R, Caruso G.** Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **1998**;41:1196-202.
127. **Younes M, Belghali S, Kriâa S, et al.** Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine* **2009**;76:361-8.
128. **Scott D, Bacon P, Tribe C.** Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* **1981**;60:288-97.
129. **Watts RA, Carruthers DM, Scott D.** Isolated nail fold vasculitis in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **1995**;54:927-9.
130. **Voskuyl AE, Zwinderman A, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes J.** Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* **1996**;55:190-2.
131. **Scott DG, Bacon PA.** Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *The American journal of medicine* **1984**;76:377-84.
132. **Geirsson A, Sturfelt G, Truedsson L.** Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications. *Annals of the rheumatic diseases* **1987**;46:727-33.
133. **Golding J, HAMILTON MG, Gill R.** ARTERITIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *British Journal of Dermatology* **1965**;77:207-10.
134. **Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD.** Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2002**;100:474-82.

135. **Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G.** non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2012**;36:312-23.
136. **Braun A, Zeier M.** Rheumatoid arthritis and the kidney: uneasy companions. *Nephron Clinical practice* **2004**;96:c105-c6.
137. **Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N.** A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **2001**;60:327-31.
138. **Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al.** Development of glomerulonephritis during anti-TNF- $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2005**;20:1400-6.
139. **Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A.** A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology* **2013**;52:99-110.
140. **Wilsher M, Voight L, Milne D, et al.** Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine* **2012**;106:1441-6.
141. **Olson AL, Swigris JJ, Sprunger D, et al.** Rheumatoid Arthritis and Pneumoconiosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2012**;185:1025-6.
142. **Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R.** Intra-thoracic rheumatoid arthritis: imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *European journal of radiology* **2015**;84:1981-91.
143. **Ha Y-J, Lee YJ, Kang EH.** Lung involvements in rheumatic diseases: update on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *BioMed research international* **2018**;2018.
144. **Wells AU, Denton CP.** Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nature reviews rheumatology* **2014**;10:728-39.
145. **Joshua V, Hensvold AH, Reynisdottir G, et al.** Association between number and type of different ACPA fine specificities with lung abnormalities in early, untreated rheumatoid arthritis. *RMD open* **2020**;6:e001278.
146. **Iqbal K, Kelly C.** Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* **2015**;7:247-67.

147. **Turesson C, O'fallon W, Crowson C, Gabriel S, Matteson E.** Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases* **2003**;62:722-7.
148. **Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al.** Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Archives of internal medicine* **2008**;168:159-66.
149. **Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA.** A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *New England Journal of Medicine* **2001**;344:573-9.
150. **Grutters J, Du Bois R.** Genetics of fibrosing lung diseases. *European Respiratory Journal* **2005**;25:915-27.
151. **Mori S, Koga Y, Sugimoto M.** Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine* **2012**;106:1591-9.
152. **Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al.** Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **1996**;39:1711-9.
153. **Toyoshima M, Chida K, Suda T, Sato M.** Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine* **2012**;185:1024-.
154. **Inokuma S.** Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Expert opinion on drug safety* **2011**;10:603-11.
155. **Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al.** Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Seminars in arthritis and rheumatism*; **2011**: Elsevier. p. 256-64.
156. **Panopoulos ST, Sfrikakis PP.** Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Current opinion in pulmonary medicine* **2011**;17:362-7.
157. **Chatzidionisyu A, Catrina AI.** The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Current opinion in rheumatology* **2016**;28:76-82.
158. **Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ.** Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* **2014**;19:493-500.

159. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respiratory medicine* **2012**;106:1040-7.
160. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clinical rheumatology* **2009**;28:611-3.
161. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* **2015**;14:490-7.
162. Scally SW, Petersen J, Law SC, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *The Journal of experimental medicine* **2013**;210:2569-82.
163. Laivoranta-Nyman S, Möttönen T, Hermann R, et al. HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **2004**;63:1406-12.
164. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis & Rheumatism* **2005**;52:3813-8.
165. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **2006**;54:38-46.
166. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *The Lancet Respiratory Medicine* **2014**;2:416-28.
167. Huang, Sicong, et al. "Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment." *Current Treatment Options in Rheumatology* 6.4 (2020): 337-353.
168. Kiely P, Busby A, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ open* **2019**;9:e028466.
169. Yin Y, Liang D, Zhao L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* **2014**;9:e92449.

170. **Wang J-X, Du C-G.** A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* **2015**;21:708.
171. **Wolfe F, Caplan L, Michaud K.** Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scandinavian journal of rheumatology* **2007**;36:172-8.
172. **Giles JT, Darrah E, Danoff S, et al.** Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* **2014**;9:e98794.
173. **Wang D, Zhang J, Lau J, et al.** Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* **2019**;15:581-96.
174. **Liu Y, Liu C, Li L, Zhang F, Li Y, Zhang S.** High levels of antibodies to citrullinated  $\alpha$ -enolase peptide-1 (CEP-1) identify erosions and interstitial lung disease (ILD) in a Chinese rheumatoid arthritis cohort. *Clinical Immunology* **2019**;200:10-5.
175. **Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, et al.** Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Annals of the rheumatic diseases* **2020**;79:587-94.
176. **England BR, Duryee MJ, Roul P, et al.** Malondialdehyde–Acetaldehyde Adducts and Antibody Responses in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & rheumatology* **2019**;71:1483-93.
177. **Maniwa K, Ogushi F, Tani K, Ohmoto Y, Muraguchi M, Sone S.** Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1 $\alpha$  in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology* **2000**;5:315-20.
178. **Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen H-P, Selander TA, Kaarteenaho RL.** Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC pulmonary medicine* **2016**;16:1-10.
179. **MOHD NOOR N, MOHD SHAHRIR MS, Shahid MS, ABDUL MANAP R, SHAHIZON AZURA AM, AZHAR SHAH S.** Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *International journal of rheumatic diseases* **2009**;12:136-44.
180. **Lake F.** Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. UpToDate **Jun 2011**;7.

181. **Visscher DW, Myers JL.** Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society* **2006**;3:322-9.
182. **Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, et al.** MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *New England Journal of Medicine* **2018**;379:2209-19.
183. **Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, et al.** Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* **2017**;49.
184. **Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al.** A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* **2011**;364:1503-12.
185. **O'Dwyer, David N., et al.** "Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD)." *European journal of internal medicine* 24.7 (2013): 597-603.193. Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BioMed research international* **2013**;2013.
186. **Kim T, Lee K, Chung M, et al.** Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR American journal of roentgenology* **1998**;171:1645-50.
187. **Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA.** Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics* **2009**;29:73-87.
188. **Travis WD, Hunninghake G, King Jr TE, et al.** Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *American journal of respiratory and critical care medicine* **2008**;177:1338-47.
189. **Park JS, Lee KS, Kim JS, et al.** Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* **1995**;195:645-8.
190. **White ES, Tazelaar HD, Lynch Iii JP.** Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; **2003**: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10014. p. 543-66.
191. **King T.** Cryptogenic organizing pneumonia. UpToDate, Hollingsworth H[consultado 27 Sep, 2016] Disponible en: [https://uptodate/publicaciones\\_saludcastillayleon\\_es/contents/cryptogenic-organizingpneumonia](https://uptodate/publicaciones_saludcastillayleon_es/contents/cryptogenic-organizingpneumonia) 2017:1-96.
192. **Cordier J-F.** Cryptogenic organising pneumonia. *European Respiratory Journal* **2006**;28:422-46.

193. **Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, et al.** Organizing pneumonia after rituximab therapy: two cases. *Joint Bone Spine* **2008**;75:362-5.
194. **Ulubaş B, Şahin G, Özer C, Aydın Ö, Özgür E, Apaydın D.** Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* **2004**;23:249-51.
195. **Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU.** Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology* **2016**;21:600-14.
196. **Urisman A, Jones KD.** Pulmonary pathology in connective tissue disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2014: Thieme Medical Publishers. p. 201-12.
197. **Garcia D, Young L.** Lymphocytic interstitial pneumonia as a manifestation of SLE and secondary Sjogren's syndrome. *Case Reports* **2013**;2013:bcr2013009598.
198. **Godbert B, Wissler M-P, Vignaud J-M.** Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *European Respiratory Review* **2013**;22:117-23.
199. **Craig P, Wells A, Doffman S, et al.** Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* **2004**;45:275-82.
200. **Kinoshita M, Higashi T, Tanaka C, Tokunaga N, Ichikawa Y, Oizumi K.** Follicular bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis. *Internal medicine* **1992**;31:674-7.
201. **Tashtoush B, Okafor NC, Ramirez JF, Smolley L.** Follicular bronchiolitis: a literature review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* **2015**;9:OE01.
202. **Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al.** The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BioMed research international* **2013**;2013.
203. **Lee H-K, Kim DS, Yoo B, et al.** Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* **2005**;127:2019-27.
204. **Frank ST, Weg JG, Harkleroad LE, Fitch RF.** Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* **1973**;63:27-34.

205. **Ramirez P, Valencia M, Torres A.** Bronchoalveolar lavage to diagnose respiratory infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; **2007**: © Thieme Medical Publishers. p. 525-33.
206. **Antoniou K, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas N.** Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *European Respiratory Journal* **2009**;33:882-96.
207. **Tanoue LT.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinics in chest medicine* **1998**;19:667-85.
208. **Kelly C, Saravanan V.** Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease. *Expert opinion on pharmacotherapy* **2008**;9:3221-30.
209. **Ascherman DP.** Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports* **2010**;12:363-9.
210. **Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al.** Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* **2014**;19:353-9.
211. **Brito, Yoel, Marilyn K. Glassberg, and Dana P. Ascherman.** "Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current concepts." *Current rheumatology reports* 19.12 (2017): 1-8.
212. **Corcoran JP, Ahmad M, Mukherjee R, Redmond KC.** Pleuro-pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Respiratory care* **2014**;59:e55-e9.
213. **Gotsman I, Goral A, Nusair S.** Secondary spontaneous pneumothorax in a patient with pulmonary rheumatoid nodules during treatment with methotrexate. *Rheumatology* **2001**;40:350-1.
214. **Komarla A, Gordon HY, Shahane A.** Pleural effusion, pneumothorax, and lung entrapment in rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* **2015**;21:211-5.
215. **Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; **2007**: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10017. p. 430-40.
216. **Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y.** Rheumatoid pleural effusion. *Seminars in arthritis and rheumatism*; **2006**: Elsevier. p. 368-78.

217. **Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al.** Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. *Annals of internal medicine* **1997**;127:356-64.
218. **Dixon W, Hyrich K, Watson K, Lunt M, Symmons DP, Consortium BCC.** Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases* **2010**;69:1086-91.
219. **O'Dell JR.** Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **2004**;350:2591-602.
220. **ONAT A.** Romatoid Artrit Tedavisinin Genel Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics* **2012**;5:73-8.
221. **Ćwierkot J, Szechiński J.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacological reports* **2006**;58:473-92.
222. **Kremer JM.** Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate: Walters Kluwer, Waltham (MA); **2019**.
223. **Rinaldi RZ.** Sulfasalazine: Pharmacology, administration, and adverse effects in the treatment of rheumatoid arthritis.
224. **Wallace DJ, Trobe J.** Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. UpToDate, Waltham **2014**.
225. **Fox R, Helfgott SM.** Pharmacology, dosing, and adverse effects of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate Accessed July **2018**;16.
226. **AKAR S, SOLMAZ D.** Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? *Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*. **2012**;5(2):79-85.
227. **Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, et al.** Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **2004**;350:2572-81.
228. **Gibbons LJ, Hyrich KL.** Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *BioDrugs* **2009**;23:111-24.

229. **Cohen S, Cannella A.** Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy. UpToDate: Walters Kluwer, Waltham (MA); **2019**.
230. **Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. *New England Journal of Medicine* **2005**;353:1114-23.
231. **Mena-Vázquez, Natalia, et al.** "Predictors of progression and mortality in patients with prevalent rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A prospective cohort study." *Journal of clinical medicine* 10.4 (2021): 874.
232. **Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, et al.** High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* **1991**; 18:1520-8
233. **Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.** An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**;188:733-48
234. **Song ST, Kim SS, Kim JY, et al.** Association of single nucleotide polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 alleles with susceptibility to rheumatoid arthritis-related lung diseases. *Lung* **2016**;194:745-53.
235. **Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al.** High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **2011**;38:979-82.
236. **Perez T, Dansin E, Wallaert B, Tonnel A.** Pleuro-pulmonary manifestations of rheumatoid polyarthritis. *Revue des maladies respiratoires* **1991**;8:169-89.
237. **Lee JS, Lee EY, Ha Y-J, Kang EH, Lee YJ, Song YW.** Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis research & therapy* **2019**;21:1-8.