

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA EKSTRAARTİKÜLER
SİSTEM TUTULUMLARI**

DR. GÖZDE KÜBRA YARDIMCI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MURAT TURGAY**

**ANKARA
2016**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Dr.Gözde Kübra Yardımcı

Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat Turgay

Sınav tarihi:

13 /07 / 2016

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Romatoid Artrit Hastalarında Ekstraartiküler Sistem Tutulumları

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Gülay KINIKLI

Jüri Başkanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Murat TURGAY

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımcı ve destek olan değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat TURGAY'a,

Asistanlık eğitimimiz süresince her konuda yanımda olan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan ATEŞ olmak üzere, yetişmemde emekleri olan tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve değerli vaktini ayıran hocam Sayın Prof. Dr. Gülay KINIKLI'ya ve destekleri için Sayın Uzm. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN'e

Bitip tükenmeyen sabırları ile zor zamanlarımda yanımda olan; asistanlık dönemimi ve hayatımı güzelleştiren başta Dr. Gözde AYDEMİR, Dr. Sibel AKBAŞ, Dr. Fatma BAŞIBÜYÜK ŞAHİN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği andan itibaren her anıma anlam katan, karşılaştığım tüm zorlukları aşmamda bana yardımcı olan, bana sunduğu sonsuz desteği, sabrı ve sevgisi için eşim Dr. Gökhan YARDIMCI'ya,

Hayatımın her alanında koşulsuz şekilde hep arkamda duran; desteklerini bir an olsun esirgemeyen, iyiliğe, güzelliğe ve sevgiye dair ne varsa öğrenmemi sağlayan her şeyden değerli annem Aynur YAKKAN, babam Rahmi YAKKAN ve ablam Tuba GÜLER'e,

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Gözde Kübra Yardımcı

2016, Ankara

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Tablolar dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3 Romatoid artritte tanı ve sınıflama kriterleri.....	8
2.1.4. Romatoid artrit hastalık aktivitesi değerlendirme	10
2.1.5. Romatoid artrit ekstraartiküler tutulumları	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1 İstatistiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	50
6. ÖZET	56
7. SUMMARY	57
8. KAYNAKLAR	58
9. EKLER.....	68
EK.1 HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire)	
EK-2 Etik kurul onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

RA	: Romatoid artrit
HLA	: Human lökosit antijeni
SE	: Ortak epitop [Shared epitope]
PTPN22	: Protein tirozin fosfataz N22
ACPA	: Anti-sitrüline protein antikorları
EBV	: Ebstein Barr virus
HTLV-1	: İnsan T-hücreli lösemi/lenfoma virüsü tip 1
ACR	: American College of Rheumatology
EULAR	: European League Against Rheumatism
RF	: Romatoid faktör
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C reaktif protein
DMARD	: Hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar [Disease-modifying antirheumatic drugs]
VAS	: Vizüel analog skalası
DAS	: Hastalık aktivite skoru [Disease activity score]
SDAI	: Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi [Simplified Disease Activity Index]
CDAI	: Klinik hastalık aktivite indeksi [Clinical Disease Activity Index]
HAQ	: Sağlık değerlendirme anketi [Health Assessment Questionnaire]
ANA	: Antinükleer antikor
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IFN- γ	: Interferon - γ

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri...	8
Tablo 2.2 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri.....	9
Tablo 2.3 Romatoid artrit hastalık aktivitesi değerlendirme.....	12
Tablo 2.4 Romatoid Artrit Ekstraartiküler Tutulumları	15
Tablo 4.1 Romatoid artritli hastaların demografik verileri	31
Tablo 4.2: Romatoid Artritli Hastalarda Ekstraartiküler Sistem Tutulumu.....	33
Tablo 4.3 Romatoid Artritli Hastalarda Komorbid Hastalıklar	34
Tablo 4.4 Romatoid Artritli Hastalarda Hastalık Aktivitesi	35
Tablo 4.5 Seropozitivite ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki.....	36
Tablo 4.6 Sabah tutukluğu ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki....	38
Tablo 4.7 ANA pozitifliği ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki.....	39
Tablo 4.8 Hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki .	41
Tablo 4.9 Hastalık süresi ve ekstraartiküler sistem tutumları arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.10 Ekstraartiküler sistem tutulumuna göre hasta verileri	43
Tablo 4.11 Birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların demografik verileri	44
Tablo 4.12 Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.13 Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit batı toplumlarında %1 sıklıkla görülen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Primer olarak diartrodial eklemleri tutan, spontan remisyonlarla seyreden simetrik sinovitten, agresif ankiloza gidebilen ve eklemlerde ciddi hasar bırakabilen bir hastalıktır. Romatoid artrit hastalığının doğal seyri; alevlenmelerle giden kronik, hafif seyirli inflamasyonun sonucu olarak, progresif bir eklem harabiyeti gelişmesi şeklindedir. Romatoid artrit öncelikli olarak eklemleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen, birçok eklem dışı tutulumu olan sistemik bir hastalıktır (1).

Romatoid artrit ekstreartiküler tutulumu sık olarak görülmekte, yapılan çalışmalarda ekstreartiküler tutulum sıklığı %17.8-40.9 arasında değişmektedir(2, 3). Yapılan çalışmalarda romatoid artrit ekstreartiküler tutulumu için yatkınlık sağlayan faktörler olarak erkek cinsiyet, sigara, ciddi eklem hastalığı, erken fonksiyon kaybı, yüksek inflamatuvar belirteçler, romatoid faktör pozitifliği, Anti nükleer antikor pozitifliği ve HLA DRB1 ortak epitop gösterilmiştir (4).

Romatoid artrit eklem dışı tutulumları; yüksek romatoid faktör, yüksek anti-sitrülinelenmiş protein antikorlarının düzeyleri ve daha ciddi hastalık seyri ile ilişkili bulunmuştur (5). Romatoid artritli hastalarda ekstreartiküler tutulumları hastalık seyrini etkilemekte, tanı ve tedaviyi komplike hale getirmektedir (6). Romatoid artritli hastalarda ekstreartiküler tutulumunun belirlenmesi; fonksiyonel kayıp, kardiyovasküler olay riski artışı ve mortalite artışı ile ilişkili olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Romatoid artritli hastalarda farklı coğrafyalarda ve farklı etnik toplumlarda, ekstreartiküler tutulum sıklığının ve predikte eden faktörlerin değiştiği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada, Kasım 2005- Aralık 2015 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda romatoid artrit tanısı ile izlenmekte olan hastaların ekstreartiküler sistem tutulumlarını ve ekstreartiküler tutulumlarını predikte eden faktörleri araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada Romatoid artrit (RA) prevalansı %0.5-1 arasındadır (7). Romatoid artrit prevalansı dünya üzerinde farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelere göre Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans daha yüksektir (8). En düşük prevalans Afrika kırsalında iken, en yüksek prevalans Pima ve Chippewa bölgelerinde saptanmıştır (9).

Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde RA prevalansını araştıran bir meta-analizde RA prevalansı Güney Asya'da % 0.40 (%95 CI: %0.23–0.57), Doğu Akdeniz'de %0.37 (%95 CI: %0.23–0.51), Avrupa'da %0.62 (%95 CI: %0.47–0.77), Amerika'da %1.25 (%95 CI: %0.64–1.86), Batı pasifik bölgelerinde %0.42 (% 95CI: %0.30–0.53) bulunmuştur (10). Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde erkeklerde RA prevalansı %0.16 (%95 CI: %0.11–0.20) saptanırken kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur %0.75 (% 95CI: %0.60–0.90)(P <0.0001). Kırsal kesim veya kent arasında RA prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu prevalans çalışması, düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde 2000 yılında 2.600.000 erkek 12.210.000 kadın RA hastası olduğunu, 2010 yılında 3.160.000 erkek 14.870.000 kadın RA hastası olduğunu göstermektedir. (10)

Türkiye'de romatoid artrit prevalansına bakıldığında İzmir'de yapılan bir prevalans çalışmasında RA prevalansı tüm toplumda %0.49, kadınlarda %0.77 ve erkeklerde %0.15 olarak bildirilmiştir (11). Antalya'da yapılan başka bir prevalans çalışmasında RA prevalansı % 0.38 olarak bildirilmiştir (12). Her iki çalışmada RA hastalarının önemli bir kısmının yeni tanı aldığı saptanmıştır.

Romatoid artrit insidansı güney Avrupa ülkelerinde 16.5/100.000, kuzey Avrupa ülkelerinde 29/100.000, kuzey Amerika ülkelerinde 38/100.000 saptanmış ve bölgeler arası fark olmadığı gösterilmiştir (8). Rochester epidemiyoloji programının sonuçlarına göre 1955-1964 yılları arasında insidans 61/100.000 saptanmış, 1985-1994 yılları arasında 33/100.000'e gerilemiştir (13).

Romatoid artritte kadın/erkek oranı 2/1'dir (8). Erişkin kadınlarda yaşam boyu RA gelişme riski %3.6 (1/28 kadın) ve erişkin erkeklerde yaşam boyu RA gelişme riski %1.7 (1/59 erkek) olarak saptanmıştır (14). Romatoid artrit her yaşta görülebilmektedir. Erkeklerde yaşla birlikte RA insidansı artmaktadır. Kadınlarda RA, doğurganlık çağında görülmeye başlar, 45 yaşına kadar yaşla birlikte insidansı artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır (7).

2.1.2. Etyoloji

Romatoid artrit çevresel etkenlerin genetik faktörlerle etkileşmesi sonucunda hastalığa yatkınlığın oluştuğu kompleks bir hastalıktır.

Romatoid artrit nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, RA gelişiminde veya progresyonunda birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları genetik faktörler, cinsiyetle ilişkili faktörler, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, sigara, infeksiyon ajanları, obezite, alkol ve mesleksi maruziyetlerdir.

Genetik Faktörler

Romatoid artrite genetik yatkınlıkla ilgili yapılmış bir çalışmada, RA gelişiminin %53-65'inden genetik faktörlerin sorumlu olduğu, geri kalan kısmının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir (15).

Romatoid artritli hastaların kardeşlerinde RA gelişme riski, normal topluma göre 2-4 kat daha yüksektir (16). Konkordans monozygotik ikizlerde % 12-15, dizigotik ikizlerde %3.5 bulunmuştur (17, 18).

En güçlü genetik risk faktörü ise genetik etkinin yaklaşık %30-50'sinden sorumlu olan sınıf II human lökosit antijeni (HLA) molekülleridir. Romatoid artritli hastalarda, HLA DRB1*0401 ve *0404 allelerinin önemli olduğu saptanmıştır (19).

Hastalığa genetik yatkınlığın %30-50'si HLA'daki genetik varyasyonlar ile açıklanabilir. Bunların içinde en önemlisi HLA DRB1 tarafından kodlanan ortak epitop [shared epitope (SE)]'tur.

1990 yıllarda başlatılan genom tarama programlarıyla RA'dan sorumlu HLA dışındaki genetik risk faktörleri taranmıştır. Böylece HLA dışında, protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22 (PTPN22), kortikotropin relasing hormone, TNF reseptör II, RANK-ligand ve SLC22A4 bölgelerindeki değişikliklerin RA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19).

İkinci en önemli genetik polimorfizm, T hücre sinyalizasyonunda rol alan PTPN22 (protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22) genindedir. PTPN22'nin bir varyant allelinin RA'ya yatkınlık oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Aynı gen polimorfizmi, sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur (20, 21).

Cinsiyetle İlişkili Faktörler

Kadınlarda özellikle menapoz öncesi romatoid artrit insidansının erkeklere göre artmış olmasında cinsiyet ve hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık olarak RA geliştiği, bunun östrojenin immün sisteme olan etkisi ile açıklanabileceği öne sürülmüştür. Östrojenin T-supresör hücre fonksiyonunu inhibe ettiği ve T-helper hücre fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (22). Romatoid artritli erkek hastalarda dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi düşük ve östradiol düzeyi yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada östradiol seviyesinin ölçülebilen tüm inflamatuvar parametreler ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (23).

Nulliparitenin RA için bir risk faktörü olduğu önceleri düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır (18, 24).

Gebelik

Romatoid artrit, toplumda sık görülen ve doğurganlık çağındaki kadınları etkileyebilen bir hastalıktır. Romatoid artrit kadınlarda daha sık görülen bir hastalık olması RA seyrinde seks hormonlarının etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Gebe kalan romatoid artritli kadınlarda, gebelik süresince hastalık aktivitesi %50-80 civarında iyileşme göstermektedir (25, 26).

Gebelik, genel olarak RA'dan koruyucu bir faktör olmasa da RA'nın başlangıç zamanını etkilemektedir. Gebelik süresince RA başlangıç sıklığı %70 azalmaktadır. Ancak postpartum ilk 3 ay içinde bu sıklık 5 katına çıkmaktadır. İlk gebelikten sonra artış en fazladır. Bu artışın hormon düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26).

Romatoid artritli hastalarda erken gebelik dönemindeki yüksek hastalık aktivitesinin, erken doğum ve gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

Oral Kontraseptif Kullanımı

Önceleri ekzojen hormonların etkisi incelendiğinde, oral kontraseptiflerin RA gelişimini geciktirebildiği ancak mevcut hastalık üzerine etkisi olmadığı düşünülmekteydi (15). Ancak oral kontraseptif kullanımı ve RA gelişimini değerlendiren bir meta-analizde oral kontraseptif kullanımının RA gelişiminde koruyucu bir rol oynamadığı gösterilmiştir (28).

Sigara

Sigara kullanımının RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (29, 30).

Yirmi yıldan uzun süreli olarak sigara kullanan kadınlarda RA gelişme riskinin sigara hiç içmemiş kadınlara göre %40 arttığı gösterilmiştir (31). Bu çalışmada sigara içme yoğunluğunun RA riskini arttırdığı gösterilememiştir. Ancak sigara kullanımı ve RA gelişimini inceleyen bir meta-analizde hiç sigara içmemiş bireylere göre 1-10 paket/yıl sigara kullanmış olanların %26, 20 paket/yıldan fazla sigara kullanmış olanların 2 kat daha fazla RA gelişme riski olduğu gösterilmiştir. Sigara içimi ve RA gelişim riski arasındaki bu ilişkinin seropozitif RA'de seronegatif RA'ya göre daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir (32).

Özellikle HLA DRB1, SE genlerini taşıyanlarda sigara kullanımı RA gelişiminde daha yüksek risk oluşturmaktadır (30). Bu durum anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) pozitif RA'nın etyolojisinde daha belirgindir (21). Ortak epitop varlığında, sigara kullanımının proteinlerin sitrülizasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (33). Sigara kullanan ve ortak epitop taşıyanlarda RA gelişimi, sigara kullanan ancak ortak epitop taşımayanlara göre 8 kat artmaktadır. Ortak epitop homozigot taşıyanlarda bu risk 16 kata çıkabilmektedir (30).

RA'lı hastalarda sigara kullanımının daha yüksek oranda seropozitivite, daha ciddi eklem hasarı ve daha sık nodül oluşumu ile ilişkisi gösterilmiştir (34).

İnfeksiyon Ajanları

Hormonal, genetik ve çevresel risk faktörleri RA yatkınlığını belirlemede önemli olmakla birlikte hastalığın gelişimini tam olarak açıklamamaktadır. Bu nedenle hastalığı tetikleyecek başka faktörler araştırılmış ve infeksiyon ajanlarının üzerinde durulmuştur.

Romatoid artrit gelişiminde infeksiyon ajanlarının rolü ile ilgili hem doğrudan hem dolaylı kanıtlar vardır. Risk faktörleri içerisinde birçok aday ajan olmasına rağmen kanıtları en geçerli olan Epstein-Barr (EBV) virüsüdür. EBV, potent bir B hücre stimülatörüdür. Romatoid artritli hastaların periferik kanında EBV'ye karşı antikor düzeyi ve EBV virüs yükü sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. EBV antijenlerine karşı gelişmiş antikorların, RA gelişiminde katkısı olan kronik otoantikor yanıtının bir parçası olduğu düşünülmektedir (35).

Erişkin T hücreli lösemi etkeni olan İnsan T-hücreli lösemi/lenfoma virüsü tip 1 (HTLV-1) inflamatuvar artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Romatoid artritli kadın hastalarda HTLV-1 prevalansının kontrol grubuna göre 5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Ancak HTLV-1 virüsünün RA gelişimine direk bir etken olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Human parvovirüs B16 infeksiyonu ile RA gelişimi açısından çelişkili bilgiler mevcuttur (38, 39).

Proteus mirabilis (40) ve mikoplazma türleri (41, 42) ile ilgili yapılmış birçok çalışmaya rağmen RA başlatıcı etken olarak bakteriyel infeksiyonların katkısı kanıtlanamamıştır.

Gastroenterit, üriner sistem infeksiyon, genital infeksiyon, sinüzit, tonsilit ve pnömoni sonrası RA gelişim sıklığını değerlendiren bir çalışmada; gastroenterit, üriner sistem infeksiyon, genital infeksiyon sonrası RA gelişim sıklığının azaldığına dair veriler elde edilmiştir (43). Bu da bazı infeksiyon ajanlarının koruyucu olabileceği hipotezini doğurmuştur.

Obezite

Obezitenin RA gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir (44). 2015 yılında yapılmış bir meta-analizde de obezitenin RA gelişimine katkıda bulunabileceği doğrulanmıştır (45).

Alkol

Alkol alımının RA gelişim riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (46, 47). Alkol alımı ve RA gelişimi azalma ilişkisi düşük ve orta düzeyde alkol tüketiminde gösterilmiş, yüksek düzeyde alkol tüketimi ile bu ilişki gösterilememiştir (47).

Mesleksel Maruziyetler

Mesleksel maruziyetlerin RA gelişim riskini arttırabileceği düşünülmüştür. Sigara içiminden bağımsız olarak, silika maruziyetinin RA gelişim riskini 2.2 kat arttırdığı gösterilmiştir (48). Bu çalışma daha önce yapılmış ve silika maruziyetinin RA gelişim riskini 3.4 kat arttırdığını gösteren çalışma ile benzer sonuçlar sağlamıştır (49).

Mesleksel toz maruziyeti ve RA gelişimini değerlendiren bir çalışmada mesleksel toz maruziyetinin RA gelişim sıklığını 2.8 kat arttırdığını göstermiştir. Bu risk ACPA pozitif hastalarda 2.5 kat, ACPA negatif hastalarda 3.5 kat olarak saptanmıştır. ACPA pozitif ve HLA-DRB1 SE alleli taşıyan hastalarda, toz maruziyeti ile RA gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (50).

2.1.3. Romatoid artrit tanı ve sınıflama kriterleri

Romatoid artrit tanısını kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, romatoid artrit tanısı koymak ve çalışmalar için ortak bir sınıflama oluşturmak amacı ile yapılmıştır (Tablo 2.1) (51).

Tablo 2.1. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri

1. Sabah tutukluğu:	Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklemden artrit:	Hekim tarafından tespit edilen aynı anda 3 veya daha fazla eklemden (sol veya sağ proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF), El bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial (MTF)) artrit; en az üç eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği veya sıvı artışı
3. El eklemlerinde artrit:	El bileği, metakarpofalangial (MKF) ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit
4. Simetrik artrit:	Vücudun her iki yanında aynı eklem bölgesinde artrit (bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu tam simetri göstermese de kabul edilir)
5. Romatoid nodüller:	Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
6. Romatoid faktör:	RF pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler:	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve /veya periartiküler osteopeni

*PİF: proksimal interfalangial MKF: metakarpofalangial MTF: metatarsofalangial RF: romatoid faktör

Bir hastayı romatoid artrit olarak kabul etmek için 7 kriterden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir.

1987’de geliştirilen bu kriterlerin erken hastalık tanısı koymakta yetersiz kalması nedeni ile 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.2) (52).

Bu kriterler, en az bir ekleminde klinik olarak bir hekim tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır.

Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

Eklemler tutulumu	
1 büyük eklem	0 puan
2-10 büyük eklem	1 puan
1-3 küçük eklem	2 puan
4-10 küçük eklem	3 puan
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5 puan
Seroloji	
Negatif RF ve negatif ACPA	0 puan
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2 puan
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3 puan
Akut faz reaktanı	
Normal CRP ve normal ESH	0 puan
Yüksek CRP veya yüksek ESH	1 puan
Semptom süresi	
6 haftadan kısa süreli	0 puan
6 haftadan uzun süreli	1 puan

*RF: Romatoid faktör ACPA: Antisitrüline peptid antikorları CRP: C reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Skorlamaya dayalı bu kriterlerde bir hastanın romatoid artrit tanısı alabilmesi için toplam skorunun 6'dan büyük olması gerekmektedir.

2.1.4. Romatoid artrit hastalık aktivitesi değerlendirme

Romatoid artrit özellikle uzun süre aktif hastalık olarak seyrederse ciddi eklem hasarına, fonksiyonel kayıplara ve sağlık durumunun bozulmasına neden olmaktadır (53, 54). Bu nedenle hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile klinik hastalık aktivitesini azaltmak temel tedavi hedefidir. Tedavi ile hem aktif hastalık bulgularının baskılanması, hem de uzun vadede gelişebilecek eklem bozukluklarının önlenmesi amaçlanmaktadır.

Hastalık aktivitesinin kısa ve düzenli aralıklarla takip edilmesi ve hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçların uygun olarak düzenlenmesi; romatoid artritli hastaların radyografik değerlendirmelerinde ve fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme sağlamaktadır (55-57).

Romatoid artritli hastalarda tedavi hedefi olarak remisyon veya ulaşılması muhtemel en düşük hastalık aktivitesi belirlenmiştir (58). Romatoid artritli hastalarda remisyonun sürdürülmesinin sağlanması ile bu hastaların büyük bir kısmında eklem hasarı nlenmiştir (59). Ancak uzun süreli romatoid artrit tanısı olan hastaların büyük bir kısmında remisyon ulaşılabilir bir hedef değildir ve düşük hastalık aktivitesi kabul edilebilir bir hedef olmalıdır.

Hassas ve şiş eklem sayısı

Romatoid artrit eklem tutulumunda eklemler iki karakteristik özellik göstermektedir. 1) Yumuşak dokuda şişlik ve efüzyon (şiş eklem sayısı) 2) Hareket veya palpasyon ile eklem üzerinde ağrı (hassas eklem sayısı).

Klinik pratikte çalışmalarda 28 eklem standart olarak kullanılmaktadır. Ayak ve ayak bileği eklemleri romatoid artritten daha sık olarak başka hastalıklar tarafından tutulabildiği için 28 ekleme dahil edilmemiştir (60).

Ağrı

Ağrı genellikle vizüel analog skalaları (VAS) ile ölçülmektedir (60). En sık olarak yatay 100 mm cetvel kullanılmaktadır. Hastalar ağrı yok (0 mm) ve dayanılmaz bir ağrı (100mm) arasında bir noktayı işaretleyerek ağrı derecesini

belirtmektedir. Alternatif vizüel analog skoru olarak 0-10 arası numaralandırılmış skalalar da kullanılmaktadır

Hasta ve doktor global değerlendirilme skoru

Global hastalık aktivitesi hasta ve doktor tarafından vizüel analog skalalarında değerlendirilmektedir. Hasta global aktivite değerlendirme skoru hasta bazlı değerlendirmeyi sağlar ve sadece subjektif bir değerlendirme değildir, doktor global aktivite değerlendirme skoru hem subjektif ve hem objektif değerlendirme içermektedir.

Akut faz reaktanları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) birçok objektif hastalık ölçümü ile tutarlılık gösteren akut faz reaktanlarıdır. Akut faz reaktanları klinik hastalık aktivitesi ve eklem hasarının radyografik hasarı ile koreledir (54).

Hastalık aktivite skoru (DAS)

Hastalık aktivite skorunun [Disease activity score(DAS)] temelinde klinisyenin hastalık aktivitesini belirleyerek, hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçların etkinliğini ve dozunu değerlendirmesi hedeflenmiştir (61). Hastalık aktivite skorunda 44 eklem değerlendirilmesi ve hesaplamanın karmaşık olması nedeni ile tekrar düzenlenmiş ve pratiğe daha uygun olan DAS28 skoru geliştirilmiştir.

Remisyon, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi için DAS28 sedim ve CRP skorları tablo 2.3’de verilmiştir.

Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) ve Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI)

Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi [Simplified Disease Activity Index(SDAI)] 28 eklemi değerlendirerek hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta global değerlendirme skoru, doktor global değerlendirme skoru ve CRP (mg/dl) kullanılarak hesaplanmaktadır. SDAI’nın yararlılığı klinik çalışmalar ve klinik pratikte değerlendirilmiştir (62, 63). Klinisyenlerin tedavi değişikliğini belirlemede SDAI’nın en spesifik ve en sensitif skorlama olduğu gösterilmiştir (63, 64).

Klinik hastalık aktivite indeksi [Clinical Disease Activity Index(CDAI)] SDAI'nin basitleştirilmiş halidir ve akut faz reaktanı ölçümü gerekli değildir.

Remisyon, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi için SDAI ve CDAI skorları tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3 Romatoid artrit hastalık aktivitesi değerlendirme

	Remisyon	Düşük hastalık aktivitesi	Orta hastalık aktivitesi	Yüksek hastalık aktivitesi
DAS28 skoru	<2.6	2.6-3.2	>3.2-5.1	≥5.1
SDAI	≤3.3	≤11	≤26	>26
CDAI	≤2.8	≤10	≤22	>22

*DAS: Hastalık aktivites skoru, SDAI: Sadeleştirilmi hastalık aktivite indeksi CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi

Sağlık değerlendirme anketi (HAQ)

Sağlık değerlendirme anketi [Health Assessment Questionnaire (HAQ)] hastanın fonksiyonel kapasitesindeki azalmayı, hastalık maliyetini ve morbiditeyi değerlendiren bir ankettir.

Hastaların kendisi tarafından kısa sürede doldurulabilen sağlık değerlendirme anketi hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparken yaşadıkları zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. Sekiz sorudan oluşur ve her soru 0 ile 3 arasında skorlanır. Toplam skorun 8'e bölünmesiyle sonuç ortaya çıkar, <0.3 normal olarak değerlendirilmektedir ancak yaşla artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Her vizitte değerlendirilebilir ve 0.22'lik bir değişiklik anlamlı farklılık olarak kabul edilmektedir. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık düzeyini belirtmektedir. EK 1'de HAQ anketi yer almaktadır. Bu anketin Türkçe validasyonu da yapılmıştır (65).

2.1.5. Romatoid artrit ekstraartiküler tutulumları

Romatoid artrit temel olarak eklemleri tutan ve eklemlerde ciddi bozukluklara yol açabilen kronik otoimmün bir hastalıktır. Eklem tutulumu özellikle el ve el bileklerini etkileyen simetrik poliartritir. Ataklarla ve remisyonlarla seyreden kronik artrit, uzun dönemde ciddi fonksiyon kaybına ve morbidite artışına neden olabilmektedir. Ciddi eklem tutulumunun yanı sıra romatoid artrit, birçok ekstraartiküler tutulumu olan sistemik bir hastalıktır. Romatoid artritin eklem dışı tutulumları ciddi eklem tutulumu gibi morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir (66).

Ekstraartiküler tutulumların daha önce uzun süreli ve ciddi romatoid artritte daha sık görüldüğü düşünülmekteydi; ancak çalışmalar yeni tanı romatoid artritte de ciddi ekstraartiküler tutulum olabileceğini gösterdi (67-69)

Romatoid artrit sinoviyal eklemlerin yanında diğer doku ve organları etkileyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (4). Romatoid artritin bazı artiküler olmayan bulguları, ekstraartiküler tutulumdan daha çok komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle romatoid artritin ekstraartiküler tutulumunun, aynı birçok doku ve organı etkileyebilen komorbid durumlardan ayırt edilmesi gereklidir (1). Kilo kaybı, ateş, anemi, trombositoz, osteoporoz, septik artrit ve kardiyovasküler hastalıklar bazı yazarlar tarafından romatoid artritin ekstraartiküler tutulumu olarak, bazı yazarlar tarafından komorbidite olarak sınıflandırılmaktadır. (70)

Romatoid artritin ekstraartiküler tutulumları Malmö kriterlerine göre ciddi ve ciddi olmayan ekstraartiküler tutulum olarak ikiye ayrılmaktadır (68). Peteşi, purpura, ülser, gangren gibi cilt bulguları, plörezi, interstisyel akciğer hastalığı gibi pulmoner bulgular, perikardit, koroner vaskülit, aortit gibi kardiyak bulgular, mononöritis multipleks, santral sinir sistemi vaskülit gibi nörolojik bulgular, episklerit, sklerit, retinal vaskülit gibi göz bulguları, Felty sendromu, interstisyel nefrit, glomerulonefrit ve amiloidoz, romatoid artritin ciddi ekstraartiküler tutulumu olarak tanımlanmıştır (1). Romatoid artritin ciddi ekstraartiküler tutulumları daha ciddi komorbidite ve erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur (71).

Romatoid artrit ekstreartiküler tutulumu coğrafik dağılıma göre değişkenlik göstermektedir. Romatoid artrit ekstreartiküler tutulumuna dair üzerinde anlaşılmış herhangi bir kesin sınıflama kriterinin bulunmaması nedeniyle farklı çalışmalarda farklı tutulumlar olarak değerlendirilmektedir (1). Bu nedenle RA'nın ekstreartiküler tutulumu insidans ve prevalansı; çalışmanın düzenlemesine göre değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda RA'nın ekstreartiküler tutulumu %17.8-40.9 arasında, ciddi ekstreartiküler tutulumu %1.5-21.5 arasında değişmektedir, Kuzey Avrupa ülkelerinde güney ülkelere göre daha yüksek frekans gösterdiği rapor edilmiştir (2, 72). Bu farklılıkta genetik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ciddi ekstreartiküler tutulumunun hastane çalışmalarında toplum çalışmalarına göre daha yüksek insidansı olduğu saptanmıştır (3, 73).

2011 yılında yayınlanan bir derlemede; 100 hastanın üzerinde yapılan 12 kohort çalışmanın değerlendirmesinde toplam 8024 romatoid artritli hastanın 2249'unda (%28) ekstreartiküler tutulum olduğu gösterilmiştir. Ekstreartiküler tutulumu olan 2249 hastanın 1586'sında ciddi olmayan ekstreartiküler tutulum ve 663'ünde (%8.3) ciddi ekstreartiküler tutulum saptanmıştır (1). Birçok çalışmada sigara, erken fonksiyon kaybı, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) pozitifliğinin ciddi ekstreartiküler romatoid artrit için prediktör olduğu gösterilmiştir (3, 74-77). Erkeklerde ekstreartiküler tutulumun daha sık olduğunu gösteren İtalyan kohort çalışması dışında, cinsiyet prediktör faktör olarak gösterilememiştir (1, 74). Ekstreartiküler sistem tutulumlarında cinsiyet prediktör faktör olarak sadece romatoid nodül ve romatoid vaskülitte gösterilmiştir (76, 78).

Romatoid artrit ekstreartiküler tutulumu ve genetik faktörler incelendiğinde; HLA-DR4*0401 pozitifliğinin, protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22) gen polimorfizminin ve epigenetik değişikliklerin; romatoid artritli hastalarda ekstreartiküler sistem tutulumunu predispoze eden genetik faktörler olduğu gösterilmiştir (71, 79-83).

Romatoid nodül varlığının, diğer ciddi ekstreartiküler tutulum için prediktör bir faktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (84). Aynı çalışmada ANA pozitifliğinin yine ekstreartiküler tutulum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

Romatoid artrit ciddi ekstraartiküler tutulumu ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceleyen bir çalışmada yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, romatoid faktör ve eroziv eklem hasarı eşitlendikten sonra; ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda kardiyovasküler olay sıklığının arttığı gösterilmiştir (85). Ciddi ekstraartiküler tutulumun, romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler morbidite riskini değerlendirmede majör belirleyici faktör olabileceği düşünülmüştür. (85)

Topluma dayalı çalışmalarda RA'nın ekstraartiküler tutulumlarında zaman içerisinde azalma gözlenmemiştir; ancak hastane kökenli çalışmalarda, muhtemelen romatoid artrit daha agresif tedavisine bağlı olarak, ciddi ekstraartiküler tutulumlarında zaman içerisinde azalma olduğu gösterilmiştir (2) (86).

Romatoid artrit ekstraartiküler tutulumları tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Romatoid Artrit Ekstraartiküler Tutulumları

Cilt bulguları (Romatoid nodül, cilt ülserleri, nötrofilik dermatoz, ilaç ilişkili cilt değişiklikleri)
Nörolojik bulgular (<u>Santral sinir sistemi</u> : Servikal miyelopati, santal sinir sistem vaskülit, menenjit, organik beyin sendromu, progresif multifokal lökoensefalopati, hiperviskozite, inme, <u>Periferik sinir sistemi</u> : Tuzak nöropati –karpal ve tarsal tünel sendromu-, distal duyuşal nöropati, kombine sensörimotor nöropati, otonom nöropati)
Akciğer bulguları (Plörezi, interstisyel fibrozis, pulmoner nodül, bronşiolitis obliterans)
Kardiyak bulgular (Perikardit, miyokardit, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, Atrial fibrilasyon, Nodül)
Raynaud fenomeni
Sicca semptomları
Livedo retikularis
Romatoid vaskülit (Kutanöz ülserasyon, palpa edilebilen purpura, mononöritis multipleks)
Amiloidoz
Hematolojik bulgular (Kronik hastalık anemisi, Felty sendromu)

2.1.5.1. Romatoid Artrit Cilt Bulguları

Romatoid Nodül

Romatoid nodül, romatoid artrit en sık rastlanan cilt bulgusudur (87, 88). Romatoid nodüller genellikle bası bölgelerinde bulunsa da vücudun diğer bölgelerinde ve hatta iç organlarda da bulunabilmektedirler.

Cilt altı dokularda palpe edilebilen nodüller, hastalığın başlangıcında %7 hastada saptanabilmektedir (5). Hastalığın seyri boyunca herhangi bir dönemde ise hastaların %30-40 kadarında görülebilmektedirler (89). Romatoid nodülü olan hastaların büyük bir kısmında romatoid faktör pozitifdir (87). Romatoid nodülü olan hastalarda ACPA pozitifliğini gösteren daha kısıtlı veri bulunmaktadır (66).

RF ve ACPA pozitifliğine ek olarak halen sigara içiyor olmak ve HLADRB1*0401 homozigot pozitifliği ile romatoid nodül ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir (90).

Romatoid nodül genellikle eklem bulgularından sonra ortaya çıkmakta, nadir olarak da eklem tutulumundan önce romatoid nodül görülmektedir (91). Genel olarak romatoid nodül bulunan RA hastaları, bulunmayanlara göre daha ciddi RA kliniği, daha hızlı eklem hasarı göstermektedirler (91). Romatoid nodülü olan RA hastalarında ayrıca romatoid vaskülit ve diğer ekstraartiküler tutulumlarının gelişme ihtimali artmaktadır (89, 91). Romatoid artritli hastalarda, romatoid nodülün erkeklerde anlamlı olarak daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (76).

Romatoid nodüllerin histolojisine bakıldığında, granulomanın klasik üç histolojik katmanı görülmektedir: 1) Sellüler debris, kollajen, fibrin içeren santral nekrotik bölge 2) Makrofajlarla çevrili alan 3) Lenfosit, histiyosit ve plazma hücresinden zengin dış alan (92).

Romatoid nodüllerin boyutu 5mm'den 5cm'e kadar olabilmektedir. Sert, ağrısız ve cilt altında hareketli olabilmektedirler. Genel olarak bası bölgelerinde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde (dirsek, parmak, oksiput, topuk) görülmektedirler (1). Romatoid nodülün görülebileceği diğer bölgeler kalça, kulak

ve burundur. Nodüller, akciğer, plevra, perikard, sinoviyum ve meninkslerde de bulunabilmektedir (1).

Romatoid nodüller çoğu hastada semptom yaratmamakta veya kozmetik bir probleme yol açmamaktadır, ancak bazı hastalarda basıya bağlı nöropatlere neden olabilmektedirler. Nodüller ayrıca ülser olabilmekte, lokal veya sistemik enfeksiyona neden olabilmektedirler.

Metotreksatın sinoviyal inflamasyonu azaltıcı etkisine rağmen, ilaç romatoid nodül oluşumunu arttırabilmektedir. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, metotreksatın adenozin A1 reseptörünü stimule ederek dev hücre formasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (93). Ancak kanser tedavisi nedeni ile yüksek doz metotreksat tedavisi alan hastalarda herhangi bir romatoid nodül geliştiği rapor edilmemiş olması daha farklı mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir (1). Nodulosisin ayrıca Azatioprin, Etanercept ve Leflunomide tedavileri ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir (94).

Aseptomatik subkutan nodüller genellikle tedavi gerektirmemektedir. Nodül ağrı yapıyor, fonksiyonel işlev kaybına neden oluyor veya tuzak nöropatisine neden oluyorsa tedavisi düşünülebilir. Nodül içerisine direk olarak steroid ve/veya lokal anestezi enjeksiyonu faydalı olabilmekte ve önerilmektedir. Ciddi komplikasyonlara neden olan nodüller ise cerrahi olarak eksize edilebilmektedir.

Cilt ülserleri

Ülseratif lezyonlar venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve vaskülitte bağlı olabilmektedir. Romatoid artritli hastalardaki kronik ülserler genellikle multifaktöriyeldir ve iyileşmesi için agresif immünsupresif tedavi gerekmektedir.

Alt ekstremitte ülserlerini değerlendiren 813 hasta ile yapılmış bir çalışmada; RA tanısı aldıktan sonra, alt ekstremitte ülseri kümülatif insidansının yılda %1 olduğu saptanmıştır (95). Romatoid artritte bir cilt ülserinin ortalama iyileşme süresi 1 ayı bulmakta ve ülser romatoid vaskülit ile ilişkili ise daha ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

2.1.5.2. Romatoid Artritte Nörolojik Bulgular

Romatoid artritte nörolojik bulgular nadir olarak görülür (%1), santral ve periferik sinir sistemi tutulumunu içeren nörolojik bulguları içerir (96).

Romatoid sinovit ve pannus, spinal kord veya periferik sinirlere bası yaparak miyelopati, radikülopati ve tuzak nöropatlilere neden olabilmektedir. Romatoid vaskülit, iskemi, infarkt veya kanamaya neden olarak geçici iskemik ataklara, inmeye neden olabilmektedir. Yine romatoid vaskülit, sinirlerin vaso-vasorumlarını etkileyerek infarkt ve demiyelinizasyona neden olmakta, periferik sinir sistemi tutulumu mononöritis multipleks yada değişik polinöropatilerle sonuçlanabilmektedir (96).

Santral sinir sistemi vaskülit, romatoid artritli hastalarda çok nadirdir ve literatürde vaka sunumu olarak rastlanmaktadır (97-100). Romatoid vaskülit olan RA'lı hastalarda dahi santral sinir sistem vaskülit nadir görülmektedir (100-102). Santral sinir sistemi vaskülitinin klinik bulguları; baş ağrısı, meningoensefalopati, nöbet, nöropsikiyatrik semptomlar ve tekrarlayan fokal nörolojik defisitlerdir.

Periferik sinir sistemi tutulumu bulgularından olan karpal tünel sendromu en sık görülen nörolojik bulgudur. Ciddi periferik eklem hastalığı veya subkutan nodülleri olan RA hastalarının yaklaşık yarısında tuzak nöropati saptanmaktadır (103). Farklı hasta serilerinde karpal tünel sendromu sıklığı %23 ile %69 arasında değişmektedir (70, 104-106). Karpal tünel sendromunun muhtemel nedeni olarak karpal tünelden geçen fleksör tendonların sinoviti gösterilmektedir.

Tarsal tünel sendromu, karpal tünel sendromundan daha nadir görülmektedir. Medial malleolun kenarından geçen posterior tibial sinirin basısına bağlı olduğu düşünülmektedir (103, 107, 108). Tarsal tünel sendromu ayrıca tenosinovit, fleksör retinakulum inflamasyonu, valgus deformitesi, kemik fraktürü veya dislokasyonu ve posttravmatik ödem ve fibrozis ile ilişkilendirilmiştir.

Sinir basısına bağlı radikülopati ve miyelopati de gelişebilmektedir.

Romatoid artritli hastalarda distal duyuşal nöropati ve kombine sensörimotor nöropati de görülebilmektedir. Kombine sensörimotor nöropati, distal duyuşal

nöropatiden daha ciddi ve daha akut olarak gelişebilmektedir. Kombine sensörimotor nöropati; seropozitivitenin süresi, nodüler romatoid artrit, erkek cinsiyet, diğer ekstraartiküler tutulumlar ve palpe edilebilen purpura, livedo retikularis, cilt ülserleri, parmak ucu infarktı, Raynaud fenomeni gibi vaskülit bulguları ile ilişkili bulunmuştur (101, 109, 110).

2.1.5.3. Romatoid Artritte Akciğer Bulguları

Romatoid artritte akciğer tutulumu sık görülmekte ve romatoid artritli hastaların %5-10'unu etkilemektedir. Heterojen bir klinik söz konusudur, interstisyel akciğer hastalığı, küçük hava yolu hastalığı, romaotid nodül, plevral efüzyon ve pulmoner vaskülit görülebilmektedir.

Romatoid artritin erken döneminde akciğer bulguları, genellikle semptom vermemektedir (4).

İnterstisyel Pulmoner Fibrozis

İnterstisyel akciğer hastalığı romatoid artritin en sık rastlanan pulmoner bulgusudur (111). Klinik sunum ve patolojik olarak, romatoid artritin interstisyel akciğer hastalığı, idiyopatik interstisyel pnömoniler ile benzer özellikler göstermektedir (112, 113). Sinsi başlangıçlı efor dispnesi ve nonprodüktif öksürük bulunmaktadır.

Romatoid artrite bağlı interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilendirilen risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş ve sigara içiciliğidir (114-116). Romatoid artritle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tipik olarak 50-60 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (117, 118). Erkek RA'lı hastalarda kadınlara göre 2-3 kat daha sık olarak interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir. Romatoid artritle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, eroziv eklem hastalığı ile ilişkili olsa da nadir olarak interstisyel akciğer hastalığı eklem semptomlarının görülmesinden önce gelişebilmektedir (114).

Plörezi

Romatoid artritli hastalarda plevral hastalık sık olmakla birlikte, genellikle semptomu neden olmadığı için subklinikdir. Plevral efüzyon, orta yaş, erkek, RF pozitif ve romatoid nodülü olan hastalarda daha sıktır (119). Plevral efüzyon, RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı gibi eroziv eklem hastalığı ile ilişkilidir ve yine eklem semptomlarının görülmesinden önce gelişebilmektedir.

Plevral hastalık semptomatik olduğu zaman göğüs ağrısı, ateş en sık rastlanan bulgular arasındadır. Ciddi plevral efüzyonu olan hastaların dispnesi de olabilmektedir.

Bronşiolitis Obliterans

Bronşiolitis obliterans, membranöz bronşiollerin progresif daralması ile karakterize, nadir ancak genellikle mortal bir durumdur. Bronşiolitis obliterans romatoid artritte ilk olarak D-penisilamin tedavisi ile ilgili olarak gösterilmiştir. Daha sonra ise altın, sülfasalazin almakta olan veya tedavi almayan romatoid artritli hastalarda da gösterilmiştir (120, 121).

Bronşiolitis obliterans genellikle eklem semptomlarının başlangıcından sonra görülmektedir. Ancak yüksek serum RF düzeyi ile eklem bulgusu olmaksızın görülebileceğine dair yayınlar mevcuttur (122).

Hastalar tipik olarak hızlı başlayan solunum sıkıntısı ve öksürük şikayeti ile tanı almaktadır. Organize pnömoni düşündürecek ateş, kilo kaybı ve halsizlik genellikle görülmemektedir (123).

Pulmoner Nodül

Romatoid artritli hastalarda pulmoner nodül genellikle interlobuler septa ile ilişkili olarak subplevral bölgelere yerleşmektedir. Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişmekte, tek veya multipl, solid veya kaviter olabilmektedir.

Histolojik olarak pulmoner nodül, diğer bölgelerdeki romatoid nodüller gibi epitel hücreleri ile çevrili santral nekrozla birlikte, mononükleer hücre infiltrasyonundan oluşmaktadır.

Romatoid artritli hastalarda pulmoner nodül sıklığı tarama yöntemine göre değişmektedir. Romatoid nodüllerin direk grafi ile değerlendirildiği bir çalışmada 516 hastadanın sadece 2'sinde romatoid nodül saptanmıştır (124).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile 75 romatoid artritli hastanın 3'ünde (%4) pulmoner nodül saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların %28'inde interstisyel fibrozis, %18.7'sinde bronşiektazi, %9.3'ünde plevral tutulum gösterilmiştir. 1 hastada bronşiolitis obliterans saptanmıştır (125).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile 84 romatoidli artritli hastanın yapılan başka bir çalışmada ise 23 hastada (%30) bronşiektazi, 17 hastada (%22) pulmoner nodül, 13 hastada (%17) subplevral mikronodüller/psödoplaklar, 11 hastada (%14) buzlu cam görünümü, 8 hastada (%10) bal peteği görünümü saptanmıştır (126).

Romatoid pulmoner nodüller genel olarak asemptomatiktir. Ancak nodüllerin kavitasyonu ve rüptürü plevral efüzyon, pnömotoraks, bronkoplevral fistül, hemoptizi ve enfeksiyona neden olabilmektedir. Soliter intrapulmoner nodüller ise akciğer karsinomunu taklit ederek tanısal zorluğa yol açmaktadır (125).

2.1.5.4. Romatoid Artritte Kardiyak Bulgular

Romatoid artritte kardiyak tutulum romatoid artrit seyrini etkilemektedir. Romatoid artritli hastalarda mortalitedeki artış temel olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlıdır ve kardiyovasküler morbidite genel topluma göre artmıştır (127). Bu kardiyovasküler yük, kardiyovasküler risk faktörlerindeki artışa ve bu risk faktörlerinin yeterince tedavi edilmemesine, romatoid artrit kronik inflamatuvar bir süreç olmasına bağlanabilir (127).

Romatoid artritli hastalarda kardiyak tutulum olarak en sık perikardit görülmektedir. Miyokardit, endokardit, koroner arterit, aortit, kardiyak amilodoz daha nadir görülmektedir. Ekokardiyografi ile veya otopsi serilerinde daha sık

olduğu (%30-50) gösterilse de semptomatik perikardit, romatoid artritli hastaların %1-4'ünde görülmektedir (128). Nadir olarak semptomatik perikardit, romatoid artritin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir (129).

Romatoid artritli hastalarda semptomatik perikardit ve miyokardit nadir görülmektedir. Otuz romatoid artritli hastada transözefagial ekokardiyografi kullanarak yapılmış bir çalışmada; mitral yetmezlik 24 hastada (%80), aort yetmezliği 10 hastada (%33), perikardit 4 hastada (%13), kardiyomiyopati 11 hastada (%37) saptanmıştır. Kontrol grubuna göre sadece mitral yetmezlik bulgusunda romatoid artritli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (130).

Romatoid artritli hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin arttığına dair yayınlar mevcuttur ancak yapılan bazı çalışmalarda romatoid artritli hastalar ve kontrol grubu arasında kalp yetmezliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (131, 132).

Konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığının romatoid artritli hastalarda daha sık görüldüğünü destekleyen yayınlar mevcut olmakla birlikte birçok yazar tarafından ekstraartiküler tutulum olarak değerlendirilmemektedir.

2.1.5.5. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni duygusal stres ve soğuğa karşı anormal vasküler yanıtla meydana gelmektedir. Bu vasospastik fenomen parmak uçlarında keskin sınırla belirlenen üç fazlı renk değişikliği bulgu vermektedir. Dijital arterlerin ve kutanöz arteriollerin normal vasküler yanıtındaki lokal defektten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Romatoid artritte görülen Raynaud fenomeni sekonder Raynaud fenomenidir. Primer Raynaud fenomeni gibi en sık elleri etkilemektedir (133). Başlangıç yaşı genellikle 40 yaş ve üzeridir, iskemi bulguları (ağrı ve ülser) mevcuttur, asimetrik ataklar olabilir, anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları mevcuttur. Ancak

genel olarak benign bir seyir göstermekte ve nadir olarak ülserasyon veya gangrene neden olmaktadır (4).

Romatoid artritte Raynaud fenomeninin görülme sıklığına dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda romatoid artritli hastalarda Raynaud fenomeninin sıklığının artmadığı; bazı çalışmalarda ise Raynaud fenomeninin görülme sıklığının artmış olduğu ve Raynaud fenomeninin romatoid vaskülit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134, 135) (136, 137).

2.1.5.6. Sicca Semptomları

Sjögren sendromu, primer olarak göz yaşı bezi ve tükürük bezlerini tutan, ve bu bezlerin salgısının azalmasına neden olan sistemik otoinflatuar bir hastalıktır. Sjögren sendromu sistemik bir hastalık olarak primer olabilmekte veya romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklara sekonder olarak görülebilmektedir.

Sjögren sendromunun her iki formunda da klinik olarak kuru göz (keratokonjunktivitis Sicca) ve kuru ağız (kserostomi) görülmektedir (138, 139). Sicca kompleksi ise keratokonjunktivitis Sicca, ve kserostomi kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Keratokonjunktivitis Sicca, hastalarda gözde irritasyon, kum batma hissi ve yabancı cisim hissine, kserostomi özellikle kuru gıdalara karşı gelişen yutma güçlüğüne neden olmaktadır (140). Tat duyusunda azalma, oral floranın değişmesi ve oral kandidiazis görülebilmektedir (141, 142).

2.1.5.7. Livedo Retikülaris

Livedoid vaskülopati, alt ekstremit ve ayakları etkileyen kronik, tekrarlayan, ağrılı bir cilt tutulumudur. Orta çaplı arteriyolleri tutan, lümende tromboza neden olan inflamasyondan ilişkisiz bir vaskülopatidir

Livedo retikülaris primer olabileceği gibi sistemik lupus eritematosus, antifosfolipit sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara eşlik edebilmektedir.

2.1.5.8. Romatoid Vaskülit

Ekstraartiküler tutulumların büyük bir kısmının romatoid vaskülitte bağlı olduğu düşünülebilir (1). Damar duvarı inflamasyonu romatoid artrit'in temel klinik bulgularından biridir. Sinoviyal membranın inflamasyonu, postkapiller venüllerin mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ile karakterizedir. Vasküler inflamasyon ayrıca romatoid nodüllerin formasyonunda birincil olay olarak düşünülmektedir (143). Nodül oluşumunda küçük damar vaskülit, santralde fibrinoid nekrozu oluşturmakta, fibrinoid nekrozun etrafında ise fibroblastik proliferasyon görülmektedir.

Romatoid vaskülit, damar duvarlarının kendisini tutan destrüktif bir inflamatuvar süreçtir ve morbidite artışı ile ilişkilidir. Romatoid vaskülit orta çaplı musküler arterler, küçük arteriyoller ve postkapillerler venüller olmak üzere çeşitli damar tiplerini tutabilmektedir.

Romatoid vaskülit, tipik olarak uzun süreli, destrüktif eklem bulguları olan romatoid artritli hastalarda görülmektedir. Yapılan bir çalışmada romatoid artrit tanısı ile vaskülitik semptomların gelişmesi arasındaki süre 13.6 yıl olarak gösterilmiştir (143).

2000-2010 yılları arasında 86 hasta ile yapılan bir çalışmada yaş ve hastalık süresi eşitlendikten sonra romatoid vaskülit gelişimi için risk faktörleri, halen sigara içiyor olmak, eş zamanlı başka bir vasküler hastalığa (periferik vasküler hastalık veya serebrovasküler hastalık) sahip olmak ve ciddi romatoid artrit kliniği olarak gösterilmiştir (144). Aynı çalışmada romatoid vaskülitin en sık olan klinik bulgusunu kutanöz vaskülit, onun ardından vaskülitik nöropati olduğu bildirilmiştir. Romatoid vaskülitin görülme yaşının ortanca değeri 63 ve RA süresinin ortanca değeri 10.3 yıl olarak saptanmıştır.

Romatoid vaskülit gelişmesi ile ilişkili faktörleri inceleyen bir çalışmada, erkek cinsiyet, diğer ekstraartiküler tutulumlar ve ciddi romatoid artrit kliniğinin varlığı romatoid vaskülit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. En güçlü prediktör faktör ise romatod faktör düzeyinin yüksekliği olarak belirlenmiştir (78).

Romatoid vaskülit, tüm organları etkileyebilmekte, ancak en sık olarak cildi tutmaktadır. Kutanöz vaskülit (fokal digital iskemi, derin kutanöz ülserler, peteşi, purpura, gangren) %90 oranında görülmektedir. Periferik sinir lezyonları (mononöritis multipleks, duyuşal simetrik polinöropati) %40 oranında görülmektedir. Daha nadir olarak santral sinir sistemi, göz, kalp, akciğerler ve gastrointestinal sistem tutulmaktadır (145).

Metotreksat kullanım sıklığının artması ve biyolojik DMARD'ların kullanıma girmesi ile 1980'lerden sonra romatoid vaskülit görülme sıklığı azalmıştır (77).

Kutanöz Vaskülit

Romatoid vaskülitli olan hastaların yaklaşık %90'ında kutanöz vaskülit görülmektedir. Klasik romatoid vaskülit lezyonu; alt ekstremitelerde yerleşen kutanöz ülserlerdir. Bu lezyonlar tipik olarak lateral ve medial malleol bölgelerinde görülmektedir. Orta damar vaskülit, parmak ucu iskemisi, nekroz ve gangrene neden olabilmektedir. Küçük damar vaskülit ise palpe edilebilen purpura kliniği ile bulgu vermektedir.

Vaskülitik Nöropati

Vaskülitik nöropati; periferik sinirleri besleyen damarların nekrotizan vaskülitli ile meydana gelmektedir. Distal, simetrik, duyuşal nöropati, distal sensörimotor nöropati ve mononöritis multipleks romatoid artritte görülebilen vaskülitik nöropatilerdir.

Romatoid artritte görülen mononöritis multipleksin ayırt edici bulguları asimetrik, asenkron tutulum olması ve periferik sinirlerin daha çok tutulmasıdır. Romaotid artritte görülen diğer nöropatilerin aksine romatoid vaskülitli bağli nörolojik tutulumlarda klinik, daha hızlı gelişmektedir. Hastalar ilk semptomlarını genellikle uyku sonrası tariflemektedir (146). İlk semptom kural olarak duyu kaybıdır, ilk semptom olarak ağrı görülmemektedir. Duyuşal semptomlar ve sonrasında motor sinir infarktına bağli kas güçsüzlüğü günler veya haftalar içerisinde gelişebilmektedir (147, 148).

2.1.5.9. Amiloidoz

Sekonder amiloidoz, bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteininin ekstraselüler depolanması ile meydana gelmektedir. Sekonder amiloidoz, romatoid artrit, jüvenil kronik poliartrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi, kronik infeksiyonlar gibi kronik inflamatuvar süreçlerde görülmektedir.

Amiloidoz; seropozitif, ciddi ve kötü kontrol edilmiş romatoid artritli hastalarda, diğer ekstraartiküler tutulumlar ile ilişkili olarak daha sık görülmektedir.

Eski çalışmalarda romatoid artritli hastalarda amiloidozun postmortem insidansı %60'lara kadar çıkmaktaydı (149). Estonya'da 47 romatoid artrit hastasının yağ dokusu biyopsisi ile yapılmış bir çalışmada amiloidoz, 11 hastada (%23) saptanmıştır. Bu oranın yüksekliği hastaneye daha ciddi romatoid artrit vakalarının başvuruyor olması ile açıklanmıştır (150). 313 romatoid artrit hastası ile yapılmış benzer bir çalışmada 51 (%16.3) hastanın yağ dokusunda amiloid birikimi gösterilmiştir. Çalışmada 41 hasta takibe alınarak izlenmiş, takip süresince 11 hastada renal tutulum gösterilmiştir. Geri kalan 30 hastada amiloidoz subklinik seyretmiştir (151).

Gastrointestinal sistem, tükrük bezi ve abdominal yağ dokusundan alınan biyopsilerle 789 romatoid artrit hastasında yapılan bir çalışmada ise 77 hastada (10.5) amiloid birikimi saptanmıştır. Amiloidoz saptanan hastaların 4 yıllık sağ kalım oranı %57.8 olarak bildirilmiştir. Kaybedilen 36 hastanın ölüm nedenleri incelendiğinde; 14 hastanın renal yetmezlik, 13 hastanın infeksiyon, 2 hastanın serebral kanama, 1 hastanın miyokard infarktüsü, 1 hastanın pulmoner kanama, 1 hastanın intihar nedeniyle kaybedildiği, 4 hastanın ölüm sebebinin bilinmediği gösterilmiştir (152). Yine aynı çalışmada amiloidoz saptanan hastaların %58.9'nda renal, %58.1'nde gastrointestinal, %39.5'nde kardiyak semptomların olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit tanısından amiloidoz gelişmesine kadar olan ortalama süre 15.4 yıl olarak bildirilmiştir (152).

2.1.5.10. Romatoid Artritte Hematolojik Bulgular

Romatolojik ve kronik inflamatuvar hastalıkların birçoğu anemi, lökopeni ve trombositoz, koagülasyon anomalileri ve hematolojik malignitelerle komplike olmaktadır. Romatoid artritli hastalarda anemi, lökopeni ve trombositoz başta olmak üzere birçok hematolojik bulgu görülebilmektedir.

Anemi

Romatoid artritli hastalarda en sık görülen hematolojik bulgu, kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisidir (153, 154). Romatoid artritli hastalarda anemi sıklığı %30-70 arasında değişmektedir (155, 156).

Romatoid artritli hastalarda kronik hastalık anemisinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Demirin makrofajlarda birikimi ve hemoglobin sentezi için kullanılamaması, morfolojik olarak normal olan kemik iliğinin anemiye yanıt olarak yeterli eritropoezi sağlayamıyor olmasının kronik hastalık anemisinde önemli olabileceği düşünülmektedir (157, 158).

Tümör nekrosiz faktör- α (TNF- α), Interlökin -1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-10 (IL-10) ve Interferon- γ (IFN- γ)'nın kronik hastalık anemisine katkısı olduğu gösterilmiştir (157, 159).

Dünya sağlık örgütünün anemi tanımlaması kullanılarak 2120 romatoid artritli hastada yapılan bir çalışmada anemi prevalansı erkeklerde %30.4 ve kadınlarda %32 olarak bildirilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızından sonra CRP kronik hastalık anemisi için en güçlü prediktör faktör olarak bulunmuştur. Renal fonksiyonda azalmanın anemiyle daha az güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Romatoid artritli hastalarda ciddi anemi (hemoglobin<10) oranı %3.4 olarak bulunmuş olsa da normal topluma göre 3 kat artmış olup, %31.5 anemi oranı bildirilmiştir (160).

Felty Sendromu

Felty sendromu; lökopeni, splenomegali ve eklemlerde deformasyonlarla seyreden romatoid artrit triadı ile karakterizedir. Felty sendromu, romatoid artritli hastaların yaklaşık %1'inde görülmektedir. Felty sendromu olan romatoid artritli

hastalar daha ciddi eklem destrüksiyonu, daha ciddi ekstraartiküler tutulum (romatoid nodül, lenfadenopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu, vaskülit, alt ekstremitte ülserleri) göstermektedir ve Felty sendromu genellikle seropozitif olan, uzun süreli romatoid artrit tanısı olan hastalarda görülmektedir (161). Nadir olarak Felty sendromu, artrit bulgusu gelişmeksizin romatoid artritin ilk klinik bulgusu olabilmektedir (162).

Felty sendromuna sahip romatoid artritli hastalarda %95 RF, %47-100 ANA, %78 HLA-DR4*0401 pozitifliği gösterilmiştir (163).

Felty sendromunda nütropeninin nedeni, granülopoezin azalması ve granülositlerin periferik yıkımının artmasıdır (161).

Felty sendromu olan romatoid artritli hastalarda nütropeniye bağlı, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar görülmektedir ve mortalite artışına neden olmaktadır. Felty sendromlu hastalarda, genel topluma ve Felty sendromu saptanmayan romatoid artritli hastalara göre, nonhodgkin lenfoma riskinde artış söz konusudur. (164).

Trombositoz

Romatoid artritli hastalarda trombosit sayısı artmıştır ve trombosit sayısı ile hastalık aktivitesi arasında pozitif ilişki mevcuttur (165, 166).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Romatoid artrit tanısı ile izlenen hastaların klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastane elektronik veri tabanı (Avicenna) ve dosya vasıtasıyla hastaların verilerine ulaşıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alındı. (27.07.2015 tarih ve 12-500-15 sayılı karar ile)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtildi

1.ACR (American College Of Rheumatology) 2010 tanı kriterlerini karşılayan hastalar

2. 18 yaş ve üzeri hastalar

600 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Verilerine tam olarak ulaşılabilen 202 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, RF, ACPA, overlap sendromları (Sjögren, sistemik lupus eritematosus, diğer bağ doku hastalıkları), romatoid nodül, Sicca semptomları, pulmoner semptomlar, Raynaud fenomeni, livedo reticularis, karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu, vaskülit, amiloidoz, Felty sendromu, kullandığı ilaç, anti TNF kullanım öyküsü, nükleus antijenlerine karşı immünblot yöntemi ile tespit edilebilen tüm otoantikorlar (SS-A, SS-B, SM, scl 70, sentromer, U1 RNP, ku, mi), kronik hastalık anemisi, komorbid hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalığı, diyabetis mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi, osteoporoz, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, osteoartrit, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hepatit), aşı takibi, sigara öyküsü ve mortalite verileri Aralık 2015`e dek toplandı.

Kesitsel olarak hastalar ile görüşülerek; hassas ve şiş eklem sayısı, vizüel analog skala (VAS), Disease Activity Score (DAS) 28 CRP, Disease Activity Score (DAS) 28 sedim, Rheumatoid arthritis Clinical Disease Activity Index (CDAİ), Rheumatoid arthritis Simplified Disease Activity Index (SDAİ), sağlık değerlendirme anketi, sabah tutukluğu verilerine ulaşıldı.

Romatoid faktör ve antisitrüline peptid antikorları pozitifliği, cinsiyet, sigara içme durumu, sabah tutukluğu, ANA pozitifliği, hastalık aktivitesi ve süresi ile ekstraartiküler tutulumları ile arasındaki ilişki incelendi. Ekstraartiküler sistem tutulumuna yatkınlık yaratabilecek faktörler belirlenmeye çalışıldı. Ekstraartiküler tutulumlarının sağlık değerlendirme anketi üzerine olan ilişkisi incelendi.

3.1 İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Romatoid artritli hastaların demografik verileri:

Verilerine ulaşılmış olan 600 hastadan 202'si çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 166'sı (%82.2) kadın, 36'sı (17.8) erkekti. Kadın erkek oranı 4.3 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 55.30 ± 10.8 (min:25 max:81), hastaların ortalama tanı aldığı yaş 45.2 ± 12.9 , ortalama hastalık süresi 9.7 ± 8.1 yıl saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Romatoid artritli hastaların demografik verileri

Kadın/Erkek n(%)	166/36 (82.2/17.8)
Hastaların yaşı	55.3 ± 10.8 (yıl)
Tanı aldığı yaşı	45.2 ± 12.3 (yıl)
Hastalık süresi	9.7 ± 8.1 (yıl)
Seroloji	
RF pozitif n(%)	129 (63.9)
RF IU/ml	150 ± 527
ACPA pozitif n(%)	102 (52.8)
ACPA rU/ml	247 ± 522
Seropozitif hasta (%)	146 (72.3)
ESH mm/sa	26 ± 17
CRP mg/dl	12 ± 18
Hassas eklem sayısı	2.35 ± 3.3
Şiş eklem sayısı	0.38 ± 0.9
VAS hasta	2.35 ± 2
VASdoktor	2 ± 1.8
HAQ skoru	0.4 ± 0.38
Sigara maruziyeti n(%)	46 (22.8)
Malignite n(%)	5(2.5)

*RF: Romatoid faktör ACPA: Anti-sitrilüne protein antikor ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı CRP: C reaktif protein VAS: Vizüel analog skoru HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

Romatoid artritli hastalarda ekstraartiküler tutulumlar:

Toplam ekstraartiküler sistem tutulumuna baktığımızda 100 hastada (%49.5) en az bir ekstraartiküler sistem tutulumu saptadık. En sık ekstraartiküler tutulum olarak Sicca semptomları olduğunu 64 hastada (%31.7) gördük. Ağız kuruluğu 51 hastada (%25.3), göz kuruluğu 37 hastada (%19.3) vardı.

Sicca sendromundan sonra en sık görülen ekstraartiküler tutulum olan romatoid nodül 27 hastada (%13.4) saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 18'inde (%8.9) overlap sendromu saptandı. Bunların 16'sında (%7.9) Sjögren, 1'inde (%0.5) SLE, 1'inde (%0.5) diğer bağ doku hastalığı eşlik ediyordu.

Pulmoner tutulum olan 26 hasta (%12.8) değerlendirildiğinde; 2 hastada (%1) plörezi, 5 hastada (%2.5) interstiyel fibrozis, 17 hastada (%8.4) pulmoner nodül, 1 hastada (%0.5) bronşiolitis obliterans ve 1 hastada (%0.5) interstisyel fibrozis ile birlikte pulmoner nodül saptandı.

Raynaud fenomeni 7 hastada (%3.5) bulunuyordu.

Karpal tünel sendromu 19 hastada (%9.4), tarsal tünel sendromu 1 hastada (%0.5) mevcuttu.

Romatoid vaskülit olan 6 hasta (%2.9) değerlendirildiğinde, 1 hastada (%0.5) kutanöz ülserasyon, 5 hastada (%2.5) palpe edilebilen purpura olduğu tespit edildi.

Amiloidoz 1 hastada (%0.5) saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiç birinde Felty sendromu ve livedo retikularis saptanmadı.

Romatoid artritli hastalarda ekstraartiküler tutulumları tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Romatoid Artritli Hastalarda Ekstraartiküler Sistem Tutulumları

	Sayı (%)
Sicca semptomları	64 (31.7)
Romatoid nodül	27 (13.4)
Pulmoner tutulum	26 (12.8)
Karpal tünel sendromu	19 (9.4)
Overlap sendromları	18 (8.9)
Raynaud fenomeni	7 (3.5)
Romatoid vaskülit	6 (2.9)
Tarsal tünel sendromu	1 (0.5)
Amiloidoz	1(0.5)
Felty sendromu	0
Livedo retikülaris	0
Toplam ekstraartiküler sistem tutulumu	100 (49.5)

Romatoid artritli hastalarda komorbid durumlar:

Romatoid artritli hastaların komorbid durumları değerlendirildiğinde, 77 hastada (%38.1) hipertansiyon 20 hastada (%9.9) koroner arter hastalığı, 6 hastada (%3) atriyal fibrilasyon, 1 hastada (0.5) konjestif kalp yetmezliği, 41 hastada (%20.3) diabetes mellitus, 18 hastada (%8.9) hiperlipidemi, 17 hastada (%8.4) hipotiroidi, 41 hastada (%20.3) osteoporoz, 11 hastada (%5.4) astım, 2 hastada (%1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 39 hastada (%19.3) osteoartrit, 2 hastada (%1) serebrovasküler olay, 5 hastada (%2.5) kronik böbrek hastalığı, 2 hastada (%1) otoimmün hepatit saptandı.

Romatoid Artritli Hastalarda Komorbid Hastalıklar tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Romatoid Artritli Hastalarda Komorbid Hastalıklar

	Sayı(%)
Hipertansiyon	77 (38.1)
Diabetes mellitus	41 (20.3)
Osteoporoz	41 (20.3)
Osteoartrit	39 (19.3)
Koroner arter hastalığı	20 (9.9)
Hiperlipidemi	18 (8.9)
Hipotiroidi	17 (8.4)
Astım	11 (5.4)
Atriyal fibrilasyon	6 (3)
Kronik böbrek hastalığı	5 (2.5)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2 (1)
Otoimmün hepatit	2 (1)
Serebrovasküler olay	2 (1)
Konjestif kalp yetmezliği	1 (0.5)
Kalp kapak hastalığı	0

Romatoid artritli hastaların hematolojik durumu değerlendirildiğinde 202 hastanın ortalama hemoglobin değeri 12.6 mg/dL saptandı. Kronik hastalık anemisi 18 hastada (%8.9), trombositoz 10 hastada (%5) saptandı.

D vitamin düzeyine erişilebilen 148 hastanın ortalama D vitamini düzeyi 19.6 ng/ml saptandı. D vitamini düzeyi 10 ng/ml ciddi D vitamini eksikliği, 30ng/ml altı D vitamini eksikliği olarak değerlendirildi. 41 hastada (%27.7) ciddi D vitamini eksikliği, 104 hastada (%70.2) D vitamini eksikliği ve sadece 3 hastada (%2) D vitamini düzeyinin yeterli olduğu saptandı.

Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitesi:

Romatoid artrit tanısı ile izlenen 202 hastanın hastalık aktivitesi kesitsel olarak değerlendirildi. DAS28 CRP skoruna göre 108 hastanın(%53.5) remisyonda, 29 hastanın (%14.4) düşük hastalık aktivitesi, 59 hastanın (%29.2) orta hastalık aktivitesi, 6 hastanın (%3) yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. DAS28 sedim skoruna göre 83 hastanın(%41.1) remisyonda, 43 hastanın (%21.3) düşük hastalık aktivitesi, 66 hastanın (%32.7) orta hastalık aktivitesi, 10 hastanın (%5) yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. CDAI'ye göre 69 hastanın (%43.2) remisyonda, 84 hastanın (%41.6) düşük hastalık aktivitesi, 40 hastanın (%19.8) orta hastalık aktivitesi, 9 hastanın (%4.5) yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. SDAI'ye göre 68 hastanın(%33.7) remisyonda, 84 hastanın (%41.6) düşük hastalık aktivitesi, 39 hastanın (%19.3) orta hastalık aktivitesi, 11 hastanın (%5.4) yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. Romatoid Artritli Hastalarda Hastalık Aktivitesi tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Romatoid Artritli Hastalarda Hastalık Aktivitesi

	Remisyon	Düşük HA	Orta HA	Yüksek HA
DAS28 CRP n(%)	108 (53.5)	29 (14.4)	59 (29.2)	6 (3)
DAS28 sedim n(%)	83 (41.1)	43 (21.3)	66 (32.7)	10 (5)
CDAI n(%)	69 (43.2)	84 (41.6)	40 (19.8)	9 (4.5)
SDAI n(%)	68 (33.7)	84 (41.6)	39 (19.3)	11 (5.4)

*HA:Hastalık aktivitesi DAS: Hastalık aktivite skoru CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi
SDAI: Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

Romatoid artrit tanısı ile izlenen 202 hastanın 160'sının (%79.2) konvansiyonel DMARD tedavisiyle, 42'sinin (%20.8) biyolojik DMARD tedavisi ile izlendiği saptandı. Biyolojik DMARD tedavisi almakta olan 42 hastanın 18'inin (40.9) izoniazid (INAH) almış/almakta olduğu görüldü. Biyolojik DMARD almakta olan 42 hastanın ilaç yan etkileri değerlendirildiğinde; 5 hastada (%11.3) allerjik reaksiyon geliştiği saptandı. Bu 5 hastanın 1'inin adalimumab, 2'sinin infliximab, 1'inin etanercept, 1'inin rituximab kullandığı saptandı. Etanercept kullanan 1 hastada (%2.2) ciddi olmayan infeksiyon geliştiği, infliximab kullanan 1 hastada (%2.2) ilaca bağlı lupus gelişmiş olduğu saptandı.

Romatoid artrit tanısı ile izlenen 202 hastanın aşı olma durumu değerlendirildiğinde, 62 hastanın (%30.6) hepatit B aşısı, 27 hastanın (%13.2) grip aşısı, 18 hastanın (%8.9) pnömokok aşısı yaptırdığı saptandı. Halen sigara içmekte olan ve 10 paket/yıl sigara öyküsü mevcut olup, 10 yıldan kısa süre içerisinde sigarayı bırakmış olan hastalar, sigara öyküsü pozitif olarak kabul edildi. Sigara öyküsü değerlendirildiğinde sigara maruziyeti bulunan 46 hasta (%22.8) olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 5'inde malignite saptandı. 1 hastada rektum karsinomu, 1 hastada kolon karsinomu, 1 hastada meme karsinomu, 1 hastada endometrium karsinomu ve 1 hastada papiller tiroid karsinomu saptandı. Romatoid artrite bağlı amiloidoz gelişmiş 1 hastada mortalite saptandı.

Romatoid artritli hastalarda ekstraartiküler tutulumlar ile ilişkili durumlar:

Seroloji ile ekstraartiküler sistem tutulumu arasındaki ilişkiye bakıldığında; seropozitif hastalarda romatoid nodül görülme sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi(OR:3.4, CI:1.03-12). Romatoid nodül seropozitif romatoid artritli 146 hastanın 24'ünde (%16.4) görülürken, seronegatif 56 hastanın 3'ünde (%5.4) saptandı (p=0.038). Seropozitif hastalarda karpal tünel sendromu, pulmoner tutulum ve vaskülit görülme sıklığının artmış olduğu gösterildi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Seroloji ile diğer ekstraartiküler sistem tutulumları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Seroloji ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Seroloji ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki

	Seropozitif hastalar n=146 (%72)	Seronegatif hastalar n=56 (%27)	P değeri
Romatoid nodül n(%)	24 (16.4)	3 (5.4)	0.038*
Pulmoner tutulum n(%)	21 (14.4)	5 (8.9)	0.300
Karpal tünel sendromu n(%)	15 (10.3)	4 (7.1)	0.495
Romatoid vaskülit n(%)	5 (3.4)	1 (1.8)	1

*p<0.05

Cinsiyet ve ekstraartiküler tutulum arasındaki ilişkiye bakıldığında; erkek hastalarda romatoid nodül ve pulmoner tutulum görülme sıklığının kadınlara göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Romatoid nodül 36 erkek hastanın 9'unda (%25), 166 kadın hastanın 18'inde (%10.8) saptandı ($p=0.032$). Pulmoner tutulum, erkek hastaların 9'unda (%25), kadın hastaların 17'sinde (%10.2) saptandı ($p=0.026$). Erkek hastalarda romatoid nodül görülme sıklığının 2.7 kat ($OR:2.7$, $CI:1.1-6.7$), pulmoner tutulum görülme sıklığının 2.9 kat ($OR:2.9$, $CI:1.1-7.2$) arttığı gösterildi. Karpal tünel sendromu, kadın hastaların 18'inde (%10,8) erkek hastaların 1'inde (%2,8); Sicca semptomları, kadın hastaların 56'sında (%33,7), erkek hastaların 8'inde (%22,) saptandı. Romatoid vaskülit kadın hastaların 6'sında (%3,6) saptanırken, hiçbir erkek hastada romatoid vaskülit saptanmadı. Raynaud, erkek hastaların 3'ünde (%8,3) kadın hastaların 4'ünde (%2,4); herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu, erkek hastaların 21'inde (%58,3), kadın hastaların 79'unda (%47,6) saptandı. Kadın hastalarda karpal tünel sendromu, Sicca semptomları ve romatoid vaskülit; erkek hastalarda Raynaud ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu görülme sıklığının arttığı gösterildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sigara içme durumu ve ekstraartiküler sistem tutulumu arasındaki ilişkiye bakıldığında; sigara maruziyeti olan hastaların 9'unda (%19,6) romatoid nodül, 5'inde (%10,9) karpal tünel sendromu, 18'inde (%39) Sicca semptomları, 8'inde (%17,4) pulmoner tutulum, 3'ünde (%6,5) romatoid vaskülit; sigara maruziyeti olmayan hastaların 18'inde (%11,5) romatoid nodül, 14'ünde (%9) karpal tünel sendromu, 46'sında (%29) Sicca semptomları, 18'inde (11,5) pulmoner tutulum, 3'ünde (%1,9) romatoid vaskülit görüldüğü saptandı. Sigara içen hastalarda romatoid nodül, karpal tünel sendromu, Sicca semptomları, pulmoner tutulum ve romatoid vaskülit sıklığının artmış olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilemedi. Sigara kullanmakta olan 46 hastanın 30'unda (%65.2) sigara kullanmayan 156 hastanın 70'inde (%44.9) herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu olduğu saptandı ($p=0.015$). Buna göre sigara içmekte olan hastalarda herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu görülme sıklığının içmeyenlere göre artmış olduğu saptandı ($OR:2.3$, $CI:1.1-4.5$).

Sabah tutukluğu çalışmaya dahil edilen hastaların 47'sinde (%23.3) saptandı. Sabah tutukluğu olan hastalarda romatoid nodül ($p=0.021$) (OR:2.6, CI:1.1-6.2), Raynaud fenomeni ($p=0.05$) (OR:4.7, CI:1.2-21), pulmoner tutulum ($p=0.003$) (OR:3.4, CI:1.4-8.1) ve herhangi bir ekstraartiküler tutulum ($p=0.001$) (OR:3, CI:1.5-6.2) görülme sıklığının sabah tutukluğu olmayan hastalara göre anlamlı olarak arttığı gösterildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sabah tutukluğu ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki

	Sabah tutukluğu var n=47 (%23)	Sabah tutukluğu yok n=155 (%76)	P değeri
Romatoid nodül n (%)	11 (23.4)	16 (10.3)	0.021*
Pulmoner tutulum n (%)	12 (25.5)	14 (9)	0.003*
Raynaud fenomeni n (%)	4 (8.5)	3 (1.9)	0.05***
Ekstraartiküler tutulum n (%)	33 (70.2)	67 (43.2)	0.001**

* $p<0.05$ ** <0.01 *** $p=0.005$

Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, 202 hastanın 47'sinde (%23.3) saptandı. ANA pozitif saptanan 47 hastanın 6'sında SS-A, 1'inde antisentromer ve 1 hastada da SS-A ve SS-B pozitifliği vardı. SS-A ve SS-A ile birlikte SS-B pozitifliği saptanan 2 hastada da Sjögren overlap olduğu gösterildi. Sicca semptomları ANA pozitif 47 hastanın 21'inde (%44.7) ANA negatif 155 hastanın 43'ünde (%27.7) bulundu. ANA pozitif hastalarda Sicca semptomları görülme oranının anlamlı olarak ($p=0.029$) (OR:2.1, CI:1-4) yüksek olduğu saptandı.

ANA pozitif 47 hastanın 18'inde (%23.4), ANA negatif 155 hastanın 7'sinde (%4.5) overlap sendromu olduğu (Sjögren, sistemik lupus eritematosus, diğer bağ doku hastalıkları) görüldü. ANA pozitif hastalarda overlap sendromu görülme sıklığının ANA negatif hastalara göre arttığı ($p=0.00$) (OR:6.4, CI:2.3-17) gösterildi. Overlap sendromu sıklığının yine kadın hastalarda anlamlı olarak ($p=0.038$) yüksek görüldüğü görüldü. Çalışmaya dahil edilen 166 kadın hastanın 18'inde (%10.8) overlap sendromu saptanırken, 36 erkek hastanın hiç birinde overlap sendromuna rastlanmadı. Herhangi bir ekstraartiküler tutulum görülme oranı ANA pozitif hastalarda %61.7 (n=29) ANA negatif hastalarda %45.8 (n=71) ve $p=0.056$ saptandı.

ANA pozitifliği ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. ANA pozitifliği ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki

	ANA pozitif n=47 (%23)	ANA negatif n=155 (%76)	P değeri
Sicca semptomları n (%)	21 (44.7)	43 (27.7)	0.029*
Overlap sendromu n (%)	11 (23.4)	7 (4.5)	0.000**
Ekstraartiküler tutulum n (%)	29 (61.7)	71 (45.8)	0.056*

*p<0.05 **<0.01 ANA: Antinükleer antikor

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile ekstraartiküler tutulum arasındaki ilişki değerlendirildi.

DAS28 CRP skoru yüksek hastalarda (>3.2) romatoid nodül, pulmoner tutulum, Raynaud fenomeni ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu sıklığının artmış olduğu gösterildi. DAS28 CRP skoru >3.2 (orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi) olan 65 hastanın 5’inde (%7.7) DAS28 CRP skoru ≤3.2 (remisyon ve düşük hastalık aktivitesi) olan 137 hastanın 2’sinde (%1.5) Raynaud fenomeni saptandı. Buna göre DAS28 CRP skoruna göre hastalık aktivitesi daha yüksek hastalarda (>3.2) Raynaud fenomeni sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi (p=0.036) (OR:5.6, CI:1-29). DAS28 CRP skoru >3.2 (orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi) olan 65 hastanın 14’ünde (%21.5) DAS28 CRP skoru ≤3.2 (remisyon ve düşük hastalık aktivitesi) olan 137 hastanın 12’sinde (%8.8) pulmoner tutulum saptandı. Buna göre DAS28 CRP skoruna göre hastalık aktivitesi daha yüksek hastalarda pulmoner tutulum sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi (p=0.011) (OR:2.8, CI:1.2-6.6).

DAS28 sedim skoru yüksek hastalarda (>3.2) romatoid nodül, pulmoner tutulum, Raynaud fenomeni ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu sıklığının artmış olduğu gösterildi. DAS28 sedim skoru >3.2 (orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi) olan 76 hastanın 15’inde (%19.7) DAS28 sedim skoru ≤3.2 (remisyon ve düşük hastalık aktivitesi) olan 126 hastanın 11’inde (%8.7) pulmoner

tutulum saptandı. Buna göre DAS28 sedim skoruna göre hastalık aktivitesi daha yüksek hastalarda pulmoner tutulum sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi ($p=0.024$) (OR:2.5, CI:1.1-5.9).

SDAI skoru >11 (orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi) olan hastalarda romatoid nodül, pulmoner tutulum, Raynaud fenomeni ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu sıklığının artmış olduğu gösterildi. Herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu SDAI skoru >11 olan 50 hastanın 32'sinde (%64) , SDAI skoru ≤ 11 olan 152 hastanın 68'inde (%44.7) saptandı. SDAI skoruna göre hastalık aktivitesi daha yüksek hastalarda herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumunun artmış olduğu gösterildi ($p=0.018$) (OR:2.1, CI:1.1-4.2).

CDAI skoru >10 (orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi) olan hastalarda romatoid nodül, pulmoner tutulum, Raynaud fenomeni ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu sıklığının artmış olduğu gösterildi. Herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu CDAI skoru >10 olan 49 hastanın 32'sinde (%65) , CDAI skoru ≤ 10 olan 153 hastanın 68'inde (%44.4) saptandı. CDAI skoruna göre hastalık aktivitesi daha yüksek hastalarda herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumunun artmış olduğu gösterildi ($p=0.011$) (OR:2.3, CI:1.2-4.5).

Hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler sistem tutulumları arasındaki ilişki

	DAS28 CRP≤3.2 n=137	DAS28 CRP>3.2 n=65	P değeri
Romatoid nodül n(%)	16 (11.7)	11 (16.9)	0.305
Pulmoner tutulum n(%)	12 (8.8)	14 (21.5)	0.011*
Raynaud Fenomeni n(%)	2 (1.5)	5 (7.7)	0.036*
Ekstraartiküler tutulum n(%)	63 (46)	37 (56.9)	0.146

	DAS28 sedim≤3.2 n=126	DAS28 sedim>3.2 n=76	P değeri
Romatoid nodül n(%)	16 (12.7)	11 (14.5)	0.831
Pulmoner tutulum n(%)	11 (8.7)	15 (19.7)	0.024*
Raynaud Fenomeni n(%)	2 (1.6)	5 (6.6)	0.106
Ekstraartiküler tutulum n(%)	57 (45)	43 (56)	0.118

	SDAI≤11 n=152	SDAI>11 n=50	P değeri
Romatoid nodül n(%)	17 (11)	10 (20)	0.112
Pulmoner tutulum n(%)	16 (10.5)	10 (20)	0.083
Raynaud Fenomeni n(%)	3 (2)	4 (8)	0.065
Ekstraartiküler tutulum n(%)	68 (44.7)	32 (64)	0.018*

	CDAI≤10 n=153	CDAI>10 n=49	P değeri
Romatoid nodül n(%)	17 (11)	10 (20)	0.096
Pulmoner tutulum n(%)	16 (10.5)	10 (20)	0.083
Raynaud Fenomeni n(%)	3 (2)	4 (8)	0.061
Ekstraartiküler tutulum n(%)	68 (44.4)	32 (65)	0.011*

*p<0.05

Romatoid nodül olan hastalarda diğer ciddi ekstraartiküler tutulum (peteşi, purpura, ülser, gangren gibi cilt bulguları, plörezi, interstisyel akciğer hastalığı gibi pulmoner bulgular, perikardit, koroner vaskülit, aortit gibi kardiyak bulgular, mononöritis multipleks, santral sinir sistemi vaskülit gibi nörolojik bulgular, Felty sendromu, interstisyel nefrit, glomerulonefrit ve amiloidoz) görülme sıklığının artmış olduğu gösterildi ($p=0.000$).

Romatoid artritli hastalarda romatoid nodül, pulmoner tutulum, karpal tünel sendromu görülen hastalarda hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı.

Hastalık süresi ve ekstraartiküler sistem tutumları arasındaki ilişki Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastalık süresi ve ekstraartiküler sistem tutumları arasındaki ilişki

	Ortalama hastalık süresi/yıl	P değeri
Romatoid nodül var	12.5	
Romatoid nodül yok	9.3	0.028*
Pulmoner tutulum var	14	
Pulmoner tutulum yok	9	0.005*
KTS var	14	
KTS yok	9.2	0.046*
HAQ skoru >0.3	11.8	
HAQ skoru ≤0.3	7.3	<0.001**

* $p<0.05$ ** <0.01 KTS: Karpal tünel sendromu HAQ: Sağlık değerkendirme anketi

Hastalık süresi ile ortalama Haq skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Hastalık süresi ile ortalama Haq skoru arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulundu, hastalık süresi uzadıkça Haq skorunun arttığı gösterildi ($p<0.001$) ($r=0.277$). Haq skoru normal olanlarda ortalama hastalık süresi 7.3 yıl, Haq skoru >0.3 olanlarda ortalama hastalık süresi 11.8 yıl olduğu gösterildi ($p<0.001$).

Romatoid nodül, Raynaud fenomeni, karpal tünel sendromu, pulmoner tutulum, romatoid vaskülit ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu olan

hastalarda, bu bulgular saptanmayan hastalara göre sağlık değerlendirme anketinin normalden yüksek bulunma sıklığının arttığı saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tablo 4.10 Ekstraartiküler sistem tutulumuna göre hasta verileri tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Ekstraartiküler sistem tutulumuna göre hasta verileri

	Ekstraartiküler sistem tutulumu olan n=100		Ekstraartiküler sistem tutulumu olmayan n=102		P değeri
	Ortalama±S D	Ortanca/min- max	Ortalama±SD	Ortanca/min- max	
Yaş/yıl	54.9±11.8	56 / 23-76	55.7±12.6	54 / 30-81	0.318
Tanı yaşı/yıl	45 ± 11	45 / 23-73	45±13	46 / 30-78	0.876
Hastalık süresi/yıl	9.7 ± 8.1	8 / 1-40	8 ± 7.5	6 / 1-30	0.110
RF IU/ml	150 ± 527	44 / 0-6500	93 ± 189	30 / 0-1320	0.211
ACPA rU/ml	247 ± 522	28 / 0-4440	248 ± 476	28 / 0-2000	0.374
Hassas eklem sayısı	2.35 ± 3.3	1 / 0-16	2 ± 3.3	0 / 0-16	0.076
Şiş eklem sayısı	0,3 ± 0,9	0 / 0-8	0,3 ± 0,8	0 / 0-4	0.642
HAQ skoru	0.4 ± 0.38	0,3 / 0-1,9	0.37 ± 0.37	0,3 / 0-1.7	0.207
P değeri					
Cinsiyet					
Kadın n (%)	79 (79)		87 (85)		
Erkek n (%)	21 (21)		15 (14)		0.243
Seroloji					
Seropozitif n (%)	70 (70)		76 (74)		
Seronegatif n (%)	30 (30)		26 (25)		0.474
Sigara					
Sigara maruziyeti olan n (%)	70 (70)		16 (15)		
Sigara maruziyeti olmayan n (%)	30 (30)		86 (84)		0.015*

*RF: Romatoid faktör ACPA: Anti-sitrüline protein antkoru HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

** Seropozitif hastalarda romatoid nodül görülme sıklığının, seronegatif hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir; ancak bu ilişki toplam ekstraartiküler tutulum için gösterilememiştir.

Birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların demografik verileri tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların demografik verileri

Kadın/Erkek n (%)	40/8 (83/16)
Hastaların yaşı	56.9 ± 10.8 (yıl)
Tanı aldığı yaşı	45 ± 13 (yıl)
Hastalık süresi	12.23 ± 9.7 (yıl)
Seroloji	
RF pozitif n(%)	32 (61)
RF IU/ml	150 ± 527
ACPA pozitif n(%)	23 (46)
ACPA rU/ml	247 ± 522
Seropozitif hasta n(%)	37 (77)
ESH mm/sa	26 ± 17
CRP mg/dl	15 ± 23
Hassas eklem sayısı	2 ± 3.3
Şiş eklem sayısı	0.3 ± 0.8
VAS hasta	2 ± 1.9
VASdoktor	1.76 ± 1.8
HAQ skoru	7.4 ± 7.5
Sigara maruziyeti n(%)	14 (29)
Malignite n(%)	2 (4.1)

*RF: Romatoid faktör ACPA: Anti-sitrilüne protein antikor ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP: C reaktif protein VAS: Vizüel analog skoru HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Ekstraartiküler tutulumu olmayan (n=102)	Bir ekstraartiküler tutulumu olan hastalar (n=52)	Birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalar (n=48)	P değeri
Ortalama yaş/yıl	54.4 ± 11.7	55.3 ± 8.8	56.9 ± 10.8	0.39
Hastalık süresi/yıl	8.8 ± 7.5	9.2 ± 7.4	12.23 ± 9.7	0.08
ESH mm/sa	26 ± 17	27 ± 17	26 ± 17	0.89
CRP mg/dl	11 ± 16	12 ± 16	15 ± 23	0.4
RF IU/ml	93 ± 189	214 ± 906	202 ± 456	0.11
ACPA rU/ml	248 ± 476	266 ± 715	225 ± 349	0.34
VAS hasta	2 ± 1.9	2.7 ± 2.1	2.6 ± 2.1	0.06
VAS doktor	1.76 ± 1.8	2.1 ± 1.6	2.3 ± 1.6	0.08
HAQ skoru	0.37 ± 0.3	0.37 ± 0.28	0.49 ± 0.47	0.4

*RF: Romatoid faktör ACPA: Anti-sitrilüne protein antikor ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı CRP: C reaktif protein VAS: Vizüel analog skoru HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların ortalama hastalık süreleri sırasıyla 8.8 yıl, 9.2 yıl, 12.2 yıl saptandı. Birden fazla eklem dışı tutulumu olan hastalarda, hastalık süresinin eklem dışı tutulumu olmayan ve bir eklem dışı tutulumu olan hastalara göre arttığı gösterildi, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0.08). Birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların ortalama hastalık süresinin, ekstraartiküler tutulumu olmayan romatoid artritli hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi (p=0.03).

Birden çok ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların RF düzeylerinin, ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Ekstraartiküler tutulumu olmayan hastaların ortalama RF düzeyi 91U/ml, birden çok ekstraartiküler tutulumu olan hastaların ortalama RF düzeyi 2021U/ml (p değeri=0.04) saptandı.

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastaların antisisitrüline peptid antikorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.11).

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastaların sigara maruziyeti değerlendirildiğinde, sigara maruziyeti ekstraartiküler tutulum açısından sınırdan anlamlı olarak bulundu ($p=0.052$).

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastalar sabah tutukluğu açısından değerlendirildiğinde; sırasıyla %13, %32 ve %33 oranında sabah tutukluğu saptandı. Bir ve birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda sabah tutukluğu sıklığının, ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi ($p=0.05$).

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler sistem tutulumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, bir ve birden fazla ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların CDAI skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yüksek CDAI skoruna sahip romatoid artritli hastalarda, bir veya birden fazla ekstraartiküler tutulum görülme sıklığının, CDAI skoru düşük hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi ($p=0.02$). Benzer olarak bir ve birden fazla ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastalar arasında SDAI skoru arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek SDAI skoruna sahip romatoid artrit hastalarında, bir veya birden fazla ekstraartiküler tutulum görülme sıklığının, SDAI skoru düşük olan hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi ($p=0.03$).

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastalar ANA pozitifliği açısından değerlendirildiğinde; sırasıyla %17, %28 ve %29 oranında ANA pozitifliği saptandı. ANA pozitif olma sıklığı ekstraartiküler tutulumla ilişkili olarak artmasına rağmen, bizim verilerimize göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin olmadığı sonucuna varıldı ($p=1.6$).

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstrartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastaların eklem dışı tutulumlarını etkileyebilecek faktörler yönünden karşılaştırılması tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13 Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstraartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastaların karşılaştırılması

	Ekstraartiküler tutulumu olmayan (n=102)	Bir ekstraartiküler tutulumu olan hastalar (n=52)	Birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalar (n=48)	P değeri
Seroloji				
Seropozitif n (%)	76 (74)	33 (63)	37 (77)	0.24
Seronegatif n (%)	26 (25)	19 (36)	11 (23)	
Cinsiyet				
Kadın n (%)	87 (85)	39 (75)	40 (83)	0.28
Erkek n (%)	15 (14)	13 (25)	8 (16)	
Sigara				
Sigara maruziyeti olan n(%)	16 (15)	16 (30)	14 (29)	0.05*
Sigara maruziyeti olmayan n(%)	86 (84)	36 (69)	34 (70)	
Sabah tutukluğu				
Sabah tutukluğu olan n(%)	14 (13)	17 (32)	16 (33)	0.05*
Sabah tutukluğu olmayan n(%)	88 (86)	35 (67)	32 (66)	
ANA				
ANA pozitif n(%)	18 (17)	15 (28)	14 (29)	1.61
ANA negatif n(%)	84 (82)	37 (71)	34 (70)	
DAS28 CRP				
DAS28 CRP≤3.2	74 (72)	32 (61)	31 (64)	0.33
DAS28 CRP >3.2	28 (27)	20 (38)	17 (35)	
DAS28 sedim				
DAS28 sedim≤3.2	69 (67)	27 (52)	30 (62)	0.16
DAS28 sedim>3.2	33 (32)	25 (48)	18 (37)	
SDAI				
SDAI≤11	84 (82)	33 (63)	35 (72)	0.03*
SDAI>11	18 (17)	19 (36)	13 (27)	
CDAI				
CDAI≤10	85 (83)	33 (65)	35 (72)	0.02*
CDAI>10	17 (16)	19 (36)	13 (27)	

*p<0.05 *ANA: Antinükleer antikor

Birden çok ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların ekstraartiküler sistem tutulumları birliktelik açısından incelendi.

Sicca semptomları olan 64 hastanın 26'sında sadece Sicca semptomları görüldüğü, 38'inde birden çok ekstraartiküler tutulumu sahip olduğu gösterildi ($p=0.03$). Sicca semptomları olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan 38 hastaya en sık eşlik eden ekstraartiküler tutulum olan overlap sendromu 16 hastada (%42) saptandı. Sicca semptomlarına ikinci sıklıkta eşlik eden karpal tünel sendromu 12 hastada (%31) saptandı. Romatoid nodül 11 hastada (%28), pulmoner tutulum 9 hastada (%23), Raynaud fenomeni 4 hastada (%10), romatoid vaskülit 4 hastada (%10) ve tarsal tünel sendromu 1 hastada (%2.6) saptandı.

Romatoid nodülü olan 27 romatoid artritli hastanın 19'unun birden çok ekstraartiküler tutulumu olduğu, 8'inde sadece romatoid nodül bulunduğu ($p=0.006$) saptandı. Romatoid nodülü olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan 19 hastaya en sık eşlik eden ekstraartiküler tutulum olan Sicca semptomları 11 hastada (%57) saptandı. Romatoid nodülü olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan 19 hastanın 7'sinde (%36) pulmoner tutulum, 7'sinde (%36) karpal tünel sendromu, 3'ünde (%15) overlap sendromu, 1'inde (%5) romatoid vaskülit görüldüğü saptandı.

Pulmoner tutulumu olan 26 romatoid artritli hastanın 12'sinin sadece pulmoner tutulumu olduğu, 14'ünün birden çok ekstraartiküler tutulumu olduğu ($p=0.50$) saptandı. Pulmoner tutulumu olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan 14 hastanın; 5'inde (%33) Sicca semptomları, 3'ünde (%21) romatoid nodül, 2'sinde (%14) Sicca semptomları ve romatoid nodül, 1'inde (%7) overlap sendromu ve Raynaud fenomeni, 1'inde (%7) Sicca semptomları ve vaskülit, 1'inde (%7) overlap sendromu, romatoid nodül, Sicca semptomları ve karpal tünel sendromu, 1'inde (%7) de amiloidoz bulunduğu saptandı. Pulmoner tutulumun sıklıkla başka bir ekstraartiküler tutulumla birlikte seyrettiği ve pulmoner tutulumu en sık eşlik eden ekstraartiküler tutulumun Sicca semptomları olduğu gösterildi. Pulmoner tutulumu olan 14 hastanın 9'unda (%64) Sicca semptomları saptandı. Pulmoner tutulumu 2. sıklıkta eşlik eden romatoid nodül 14 hastanın 6'sında (%42) saptandı.

Karpal tünel sendromu olan 19 hastanın 15'inin birden çok ekstraartiküler tutulumu olduğu, 4'ünde sadece karpal tünel sendromu bulunduğu ($p=0.03$) saptandı. Karpal tünel sendromu olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan 15 hastanın 11'inde (%73) sicca semptomları, 7'sinde (%46) romatoid nodül, 4'ünde (%26) overlap sendromu, 2'sinde (%13) pulmoner tutulum, 1'inde (%6) romatoid vaskülit grldğu saptandı.

Raynaud fenomeni olan 7 romatoid artritli hastanın 5'inde birden çok ekstraartiküler tutulum olduğu, 2'sinde sadece Raynaud fenomeni bulunduğu saptandı ($p=0.198$). Raynaud fenomeni olup birden çok ekstraartiküler tutulumu olan 5 hastanın 2'sinde overlap sendromu ve Sicca semptomları, 1'inde romatoid nodül, 1'inde overlap sendromu ve romatoid vaskülit, 1'inde romatoid nodül ve vaskülit bulunduğu saptandı.

Romatoid vaskülit saptanan 6 hastanın tamamında birden fazla ekstraartiküler tutulum olduğu saptandı ($p=0.09$). Romatoid vasküliti olan 2 hastada Sicca semptomları, 1 hastada karpal tünel sendromu, 1 hastada overlap sendromu, Sicca semptomları ve Raynaud fenomeni, 1 hastada Sicca semptomları ve pulmoner tutulum, 1 hastada romatoid nodül ve Raynaud fenomeni bulunduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit batı toplumlarında %1 sıklıkla görülen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Primer olarak selektif eklemleri (diartrodial eklemleri) tutan, spontan remisyonlarla seyreden simetrik sinovitten, agresif ankiloza gidebilen ve eklemlerde ciddi hasar bırakabilen bir hastalıktır. Romatoid artrit öncelikli olarak eklemleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen, bir çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan sistemik bir hastalıktır(1). Romatoid artritte kadın/erkek oranı 2/1'dir (8). Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için insidans değeri saptanamamıştır ancak çalışmamıza dahil edilen hastalarda kadın erkek oranı 4.3 bulunmuştur.

Romatoid artrit sinoviyal eklemlerin yanında diğer doku ve organları etkileyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (4). Romatoid artrit bazen bazı artiküler olmayan bulguları ekstraartiküler tutuluma daha çok komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle romatoid artrit ekstraartiküler sistem tutulumunun, aynı birçok doku ve organı etkileyebilen komorbid durumlardan ayırt edilmesi gereklidir (1). Kilo kaybı, ateş, anemi, trombositoz, osteoporoz, septik artrit, kardiyovasküler hastalıklar bazı yazarlar tarafından ekstraartiküler sistem tutulumu olarak, bazı yazarlar tarafından komorbidite olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle romatoid artrit ekstraartiküler sistem tutulum oranı çalışma düzenlenmesine göre değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda ekstraartiküler sistem tutulumu %17.8-40.9 arasında, ciddi ekstraartiküler sistem tutulumu %1.5-21.5 arasında değişmektedir. (2, 72) Bizim çalışmamızda ekstraartiküler sistem tutulumu %49.5 oranında saptanmıştır. Hastane çalışmalarında toplum çalışmalarına göre daha yüksek insidans saptandığı gösterilmiştir (3, 73). Çalışmamızdaki bu yüksek oran, çalışmanın üniversite hastanesinde yapılmış olmasına bağlanılabilir.

1991 yılında yapılmış İtalyan kohort ve 1995 yılında yapılmış Yunan kohort çalışmalarına benzer olarak çalışmamızda en sık ekstraartiküler tutulum olarak Sicca semptomları %31.7 saptandı (74, 167). Bu sonuçlar ekstraartiküler tutulumun Akdeniz ülkelerinde benzer coğrafik dağılım gösterdiği olarak yorumlanabilir.

Sicca sendromundan sonra ikinci sıklıkta görülen ekstraartiküler tutulum romatoid nodül, 27 hastada (%13.4) saptandı. 2006 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise en sık ekstraartiküler tutulum %18 romatoid nodül olarak saptanmış, ardından Sicca semptomları %11.4 ile ikinci sırada yer almıştır (76).

Romatoid artritte akciğer tutulumu sık görülmekte ve romatoid artrit hastalarının %5-10’unu etkilemektedir. Pulmoner tutulum sıklığı, görüntüleme yöntemine göre değişmektedir. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda akciğer bulguları daha sık saptanmaktadır. Çalışmamızda pulmoner tutulum sıklığı %12.8 oranında saptanmıştır. Literatür ile benzer olarak %8.4 pulmoner nodül, %2.5 interstiyel fibrozis, %1 plörezi ve %0.5 bronşiolitis obliterans saptanmıştır.

Çalışmamızda Raynaud fenomeni, literatür ile benzer olarak %3.5 oranında saptanmıştır. Karpal tünel sendromu görülme oranı %9.4, tarsal tünel sendromu görülme oranı %0.5 saptanmıştır. Karpal tünel sendromu İngilizlerin 1976 yılında yapmış olduğu çalışmada çok daha sık (%52) saptanmış olsa da, 2003 yılında Carmona ve arkadaşlarının İspanya’da yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamız ile benzer sıklıkta (%8) saptanmıştır (70).

Romatoid vaskülit yine literatür ile benzer olarak %2.9 sıklıkta, amiloidoz %0.5 sıklıkta saptanmıştır. Bu oran tüm hastaların doku örneklemelerinin yapıldığı çalışmalara göre daha düşük ancak kesitsel çalışmalar ile benzerdir (4, 68, 74).

Çalışmamızda romatoid artritli hastaların büyük bir çoğunluğunda D vitamini eksikliği tespit ettik. 2016 yılında yayınlanmış bir meta-analizde; romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiş ve düşük D vitamini düzeyi ile ters orantılı olarak romatoid artrit hastalık aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (168). Bizim çalışmamızda, D vitamini düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Cimmino ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu İtalyan kohort çalışmasında, 2006 yılında Çalgüneri ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış olduğu çalışmada ve diğer birçok çalışmada gösterildiği gibi seropozitivite ile ekstraartiküler sistem tutulumları arasında ilişki saptanmıştır (74, 76). Bizim çalışmamızda seropozitif hastalarda, romatoid nodül görülme sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Bu daha önce yapılmış olan ve romatoid nodülü olan hastaların büyük bir kısmının romatoid faktör pozitif olduğunu gösteren çalışmalar ile benzer sonuç göstermektedir (87). Çalışmamızda seropozitif hastalarda pulmoner tutulum, karpal tünel sendromu ve romatoid vaskülit görülme sıklığının arttığı gösterildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Literatüre bakıldığında cinsiyetin ekstraartiküler sisteme etkisi olduğunu gösteren birçok yayın mevcuttur. 2000 yılında yayınlanmış olan İtalyan kohort çalışmasında erkek hastalarda ekstraartiküler sistem tutulum sıklığının kadınlar hastalara göre artmış olduğu bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da benzer olarak erkek hastalarda romatoid nodül ve pulmoner tutulum görülme sıklığının kadın hastalara göre artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar yine erkek hastalarda pulmoner tutulum sıklığının artmış olduğunu gösteren Shidara ve arkadaşlarının, Kelly ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucu ile benzerdir (114,115).

Sigara kullanımının romatoid artrit gelişme riskini arttırdığını gösteren çalışmalara ek olarak romatoid artritli hastalarda sigara kullanımının daha yüksek oranda seropozitivite, daha ciddi eklem hasarı ve daha fazla nodül oluşumuna neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31,34). Rochester epidemiyoloji çalışmasında sigara içen hastalarda ekstraartiküler tutulum sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (169). Çalışmamızda da benzer olarak sigara maruziyetinin herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu gelişmesi açısından risk faktörü olduğu gösterildi.

Çalışmamızda tedavi almakta olan romatoid artrit hastalarının %23'ünde sabah tutukluğunun devam etmekte olduğu gösterildi. Bu hastalarda romatoid nodül, pulmoner tutulum, Raynaud fenomeni ve herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumunun görülme sıklığının artmış olduğu gösterildi.

Çalışmamızda beklendiği üzere ANA pozitif hastalarda Sicca semptomları, overlap sendromlar ve herhangi bir ekstraartiküler tutulum sıklığının artmış olduğu gösterildi. Bu sonuç Turesson ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu Rochester epidemiyoloji çalışmasının sonucunu destekler niteliktedir (169).

Romatoid artritli hastalarda romatoid nodül varlığının diğer ciddi ekstraartiküler tutulum için prediktör faktör olduğu gösterilmiştir (84). Çalışmamızda da benzer sonuç gösterilmiş, romatoid nodül olan hastalarda diğer ekstraartiküler tutulum görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda romatoid artritin ekstraartiküler sistem tutulumu için prediktör faktörler olarak erkek cinsiyet, sigara, ciddi eklem hastalığı, erken fonksiyon kaybı, yüksek inflamatuvar belirteçler, romatoid faktör pozitifliği, ANA pozitifliği ve HLA DRB1 ortak epitopunun varlığı gösterilmiştir (4). Türkiye'de 2003 yılında yapılan bir çalışmada literatürden farklı olarak HLA DRB1 alleli ile ekstraartiküler tutulum arasında ilişki saptanamamıştır (170). Bizim çalışmamızda da DAS28 sedim ve DAS28 CRP skoruna göre orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda pulmoner tutulum sıklığının artmış olduğu gösterildi. Benzer olarak SDAI skoru ve CDAI skoruna göre orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulum görülme sıklığının remisyonda olan veya düşük hastalık aktivitesi olan hastalara göre artmış olduğu görüldü. Böylece dolaylı olarak ciddi eklem hastalığı ve yüksek inflamatuvar belirteçler ile ekstraartiküler sistem tutulumu arasındaki ilişki literatüre benzer olarak gösterilmiş oldu.

Ekstraartiküler tutulumların daha önce uzun süreli ve ciddi romatoid artritte daha sık görüldüğü gösterilmişti; ancak yeni çalışmalarda yeni tanı romatoid artritte de ciddi ekstraartiküler sistem tutulumu olabileceği gösterilmiştir (67-69). Erken başlangıçlı romatoid artrit hastalarında geç başlangıçlı romatoid artrit hastalarına göre, muhtemelen daha uzun hastalık süresine bağlı olarak, pulmoner tutulum ve

Sicca semptomları görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (171). Çalışmamızda ekstraartiküler sistem tutulumu olan hastalarda Gordon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak hastalık süresinin daha uzun olduğu gösterildi. Romatoid nodül, pulmoner tutulumu, karpal tünel sendromu olan hastalarda hastalık süresinin, bu bulgular bulunmayan hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu görüldü.

Ekstraartiküler tutulum erken fonksiyonel kayıp işe ilişkilidir (71, 85, 169). Çalışmamızda fonksiyonel kaybı belirleyen sağlık değerlendirme anketi yüksek bulduğumuz hastalarda, romatoid nodül, Raynaud fenomeni, karpal tünel sendromu, pulmoner tutulum, romatoid vaskülit ve herhangi bir ekstraartiküler tutulum sıklığının sağlık değerlendirme anketi normal olan hastalara göre yüksek olduğu gösterildi; ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.

Birden fazla eklem dışı tutulumu olan hastalarda hastalık süresinin, eklem dışı tutulumu olmayan ve bir eklem dışı tutulumu olan hastalara göre arttığı gösterildi, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstraartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastaların sigara maruziyeti ekstraartiküler tutulum açısından sınırdan anlamlı olarak bulundu. Bu sınırdan anlamlılığın hasta sayısı artırılabilirse anlamlı düzeye ulaşabileceği düşünüldü.

Ekstraartiküler tutulumu olmayan, bir ekstraartiküler tutulumu olan ve birden çok ekstraartiküler sistem tutulumu olan romatoid artritli hastalar sabah tutukluğu açısından değerlendirildiğinde; sırasıyla %13, %32 ve %33 oranında sabah tutukluğu saptandı. Bir ve birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda sabah tutukluğu sıklığının, ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi.

Yüksek CDAI ve SDAI skoruna sahip romatoid artritli hastalarda, bir veya birden fazla ekstraartiküler tutulum görülme sıklığının, CDAI ve SDAI skoru düşük hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterildi.

Birden çok ekstraartiküler tutulumu olan romatoid artritli hastaların ekstraartiküler sistem tutulumları birliktelik açısından incelendi. Sicca semptomlarının sıklıkla başka bir ekstraartiküler tutulumla eşlik ettiği saptandı. Sicca semptomları olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalara en sık eşlik eden tutulumun overlap sendromu olduğu; ikinci sıklıkta eşlik eden tutulumun ise karpal tünel sendromu olduğu saptandı.

Romatoid nodülün sıklıkla başka bir ekstraartiküler tutulumla eşlik ettiği; romatoid nodülü olup birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalara en sık eşlik eden tutulumun Sicca semptomları olduğu; sonrasında azalan sıklıkla pulmoner tutulum, karpal tünel sendromu, overlap sendromu ve romatoid vaskülit olduğu saptandı.

Pulmoner tutulumla en sık eşlik eden ekstraartiküler tutulumun Sicca semptomları, ardından romatoid nodül olduğu gösterildi. Karpal tünel sendromu, Raynaud fenomeni ve romatoid vaskülitin yine sıklıkla birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda olduğu gösterildi. Bildiğimiz kadarı ile Türk toplumunda ekstraartiküler tutulumların birlikteliğini değerlendiren ve birden fazla ekstraartiküler tutulumu olan hastalar ile diğer romatoid artritli hastaları kıyaslayan ilk çalışma olarak literatüre katkı sunmayı öngörmekteyiz.

Sonuç olarak romatoid artritli hastalarda ekstraartiküler tutulumun belirlenmesi fonksiyonel kayıp, kardiyovasküler olay riskinde artış ve mortalite artışı ile ilişkili olması nedeni ile önem taşımaktadır. Çalışmamızda ekstraartiküler tutulum açısından prediktör faktör olarak RF pozitifliği, erkek cinsiyet, sigara, sabah tutukluğu, yüksek hastalık aktivitesi, ANA pozitifliği ve romatoid nodül varlığı saptanmıştır. Bu özellikleri taşıyan hastaların daha agresif tedavi edilmesi ve ekstraartiküler tutulum açısından daha yakın takibi morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği için önem taşımaktadır.

6. ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Ekstraartiküler Sistem Tutulumları

Amaç: Romatoid artrit (RA) %1 sıklıkla görülen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artrit'in ekstraartiküler sistem tutulumu sık olarak görülmekte, sıklığı %17.8-40.9 arasında değişmektedir. Romatoid artritli hastalarda ekstraartiküler tutulumunun belirlenmesi fonksiyonel kayıp, kardiyovasküler olay riski artışı ve mortalite artışı ile ilişkili olması nedeni ile önemlidir. Farklı coğrafyalarda ve farklı etnik toplumlarda, ekstraartiküler tutulum sıklıklarının ve predikte eden faktörlerin değiştiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz bu çalışmada RA tanısı ile izlenmekte olan hastaların ekstraartiküler sistem tutulumlarını ve bunu predikte eden faktörleri araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Romatoid artrit tanısı ile izlenen ACR 2010 tanı kriterlerini karşılayan hastaların klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastane elektronik veri tabanı (Avicenna) ve hastaların dosya vasıtasıyla hastaların verilerine ulaşıldı. 202 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ekstraartiküler tutulumları ve bunu predikte edebilecek faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın %82.2'si kadın, %17.8'i erkekti. Kadın erkek oranı 4.3 saptandı. Hastaların ortalama yaşı 55.30 ± 10.8 saptandı. Hastaların %49.5'inde ekstraartiküler sistem tutulumu saptandı. En sık ekstraartiküler tutulum olarak Sicca semptomları %31.7, sonrasında romatoid nodül %13.4 oranında saptandı. Hastalarda pulmoner tutulum %12.8, overlap sendromlar %8.9, karpal tünel sendromu %9.4, Raynaud fenomeni %3.5, romatoid vaskülit %2.9, tarsal tünel sendromu %0.5, amiloidoz %0.5 oranında saptandı. Hastaların %27.7'sinde ciddi D vitamini eksikliği, %70.2'sinde D vitamini eksikliği saptandı ve sadece %2'sinde D vitamini düzeyinin yeterli olduğu bulundu. Ekstraartiküler tutulumunu predikte eden faktörler değerlendirildiğinde, seropozitif hastalarda romatoid nodül görülme sıklığının arttığı gösterildi ($p=0.038$). Erkek hastalarda romatoid nodül ($p=0.032$) ve pulmoner tutulum ($p=0.026$) görülme sıklığının arttığı saptandı. Sigara içen hastalarda herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumu görülme sıklığının arttığı ($p=0.015$) görüldü. Sabah tutukluğu hastaların %23.3'ünde saptandı. Sabah tutukluğu olan hastalarda romatoid nodül ($p=0.021$) Raynaud fenomeni ($p=0.05$) pulmoner tutulum ($p=0.003$) ve herhangi bir ekstraartiküler tutulum ($p=0.001$) görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı gösterildi. DAS28 CRP ve DAS28 sedim skoruna göre orta ve yüksek hastalık aktivitesi olanlarda pulmoner tutulum görülme sıklığının arttığı gösterildi ($p=0.011$ ve $p=0.024$). SDAI ve CDAI skoruna göre orta ve yüksek hastalık aktivitesi olanlarda ekstraartiküler sistem tutulumu görülme sıklığının arttığı gösterildi ($p=0.018$ ve $p=0.011$). Anti nükleer antikor, hastaların %23'ünde pozitif saptandı ve ANA pozitif hastalarda Sicca semptomları ($p=0.029$), overlap sendromu ($p=0.00$), herhangi bir ekstraartiküler sistem tutulumunun ($p=0.056$) arttığı gösterildi. Romatoid nodül olan hastalarda diğer ciddi ekstraartiküler sistem tutulumu görülme sıklığının artmış olduğu gösterildi ($p=0.000$). Romatoid artrit hastalarında romatoid nodül ($p=0.028$), pulmoner tutulum ($p=0.005$), karpal tünel sendromu ($p=0.046$), görülen hastalarda hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Romatoid artrit hastalarında hastalık süresi uzadıkça Haq skoru arttığı gösterildi ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda ekstraartiküler sistem tutulumu açısından prediktör faktörler olarak RF pozitifliği, erkek cinsiyet, sigara, sabah tutukluğu, yüksek hastalık aktivitesi ANA pozitifliği ve romatoid nodül varlığı saptanmıştır. Sabah tutukluğu olan hastalarda herhangi bir ekstraartiküler tutulum görülme sıklığının anlamlı olarak arttığını gösteren ve Türkiye'de romatoid artrit hastalarında D vitamini eksikliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu predikte edici faktörleri taşıyan romatoid artrit hastalarının daha agresif tedavi edilmesi ve ekstraartiküler sistem tutulumu açısından daha yakın takibi morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, ekstraartiküler tutulum, D vitamini, sağlık değerlendirme anketi

7. SUMMARY

Extraarticular System Manifestations In Rheumatoid Arthritis

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) a common autoinflammatory disease with 1 % prevalence. Extraarticular manifestations are also very frequent and studies suggest an overall prevalence between 17.8 and 40.9 %. Recognition of extraarticular symptoms provides early assessment of cardiovascular events and is related to increased mortality in this patient population. Many clinical studies have revealed that extraarticular system involvement rates and related factors vary between ethnic populations and geographic. We aimed to investigate extraarticular system involvements and related factors in RA patients in our clinical study.

Materials and Methods: Clinical records of outpatients diagnosed as rheumatoid arthritis according to ACR 2010 diagnostic criteria in Ankara University Medical School Hospitals were retrospectively collected and analyzed. Hospital's electronic database (AviCenna) system and patient files were utilized to reach 202 patients' medical history. Demographics, extraarticular system involvement and predicting factors of patients were assessed.

Results: Of the 202 attendants, 82.2 % were females and 17.8 % were males. F:M ratio was 4.3: 1. Median age of patients was 55.3 ± 10.8 and extraarticular system was involved in 49.5 %. The most common extraarticular system manifestation was Sicca syndrome, 31.7%, followed by rheumatoid nodule, with a rate of 13.4 %. The rates of overlap syndrome, pulmonary involvement, Raynaud phenomenon, Carpal Tunnel syndrome, Tarsal Tunnel syndrome, rheumatoid vasculitis and amyloidosis were 8.9%, 12.8%, 3.5%, 9.4%, 0.5%, 2.9 %, 0.5 %, respectively. 27.7% of patients had severe vitamin D deficiency and 70.2% mild vitamin D deficiency whereas only 2 % had adequate vitamin D levels. When factors predicting extraarticular system involvement were assessed, rheumatoid nodule frequency was found to be increased in patients with seropositive disease ($p=0.038$). Rheumatoid nodule presence ($p=0.032$) and pulmonary involvement ($p=0.026$) were more frequent in male patients. Smoking was directly related to presence of any of extraarticular system involvements ($p=0.015$). Morning stiffness was present in 23.3 % of patients and within them, prevalence of rheumatoid nodule ($p=0.021$), Raynaud phenomenon ($p=0.05$), pulmonary involvement ($p=0.003$) and any of the extraarticular system involvement findings ($p=0.01$) were significantly increased. Pulmonary involvement was shown to be increased in patients with moderate to high DAS28 CRP and DAS28 ESR disease activity scores ($p=0.011$ and $p=0.024$). Extraarticular system involvement was shown to be increased in patients with moderate to high SDAI and CDAI ($p=0.018$ and $p=0.011$). ANA was positive in 23 % of patients and Sicca symptoms ($p=0.029$), overlap syndrome ($p=0.00$) and any extraarticular system involvement ($p=0.056$) were shown to be more frequent in ANA positive patients. Patients with rheumatoid nodules also had other serious extraarticular system involvements more frequently ($p=0.000$). Disease interval was significantly longer in RA patients with rheumatoid nodules ($p=0.028$), pulmonary involvement ($p=0.005$), and carpal tunnel syndrome ($p=0.046$). Haq score was shown to increase as disease interval gets longer ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, RF positivity, male sex, smoking, morning stiffness, high disease activity, ANA positivity and rheumatoid nodule presence were found related to RA extraarticular system involvement. To the best of our knowledge, our study is the first to show that extraarticular system involvement rates are significantly higher in patients whom also suffer from morning stiffness and vitamin D is deficient in RA patients in Turkey. These patients with predicting factors mentioned above need to be aggressively treated and closely followed in means of extraarticular system involvement in order to decrease morbidity and mortality.

Keywords: Rheumatoid arthritis, extraarticular involvement, vitamin D, health assessment survey

8. KAYNAKLAR

1. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(2):123-31.
2. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3729-31.
3. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(11):1543-4.
4. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5):907-27.
5. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(2):65-72.
6. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2015;35(3):445-58.
7. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2001;27(2):269-81.
8. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;36(3):182-8.
9. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9285):903-11.
10. Rudan I, Sidhu S, Papana A, Meng SJ, Xin-Wei Y, Wang W, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *Journal of global health*. 2015;5(1):010409.
11. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(4):416-20.
12. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Butun B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2005;24(3):212-4.
13. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(3):625-31.
14. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):633-9.
15. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(1):30-7.
16. AJ MAVS. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology. 2008(1):755-63.
17. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *The Journal of rheumatology*. 1986;13(5):899-902.
18. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *British journal of rheumatology*. 1993;32(10):903-7.

19. Brown MA, Newton J.L., and Wordsworth B.P. Genetics for Rheumatologists. 2002(The molecular genetic basis of rheumatological disorders).
20. Lie BA, Viken MK, Odegard S, van der Heijde D, Landewe R, Uhlig T, et al. Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(12):1604-9.
21. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(8):425-33.
22. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol*. 1985;134(1):204-10.
23. Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, Hafstrom I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2338-43.
24. Heliovaara M, Aho K, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *British journal of rheumatology*. 1995;34(7):625-8.
25. Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1976;27(9):922-7.
26. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(2):152-5.
27. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(8):1376-82.
28. Qi S, Xin R, Guo W, Liu Y. Meta-analysis of oral contraceptives and rheumatoid arthritis risk in women. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:915-23.
29. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(3):279-83.
30. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(10):3085-92.
31. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(5):910-7.
32. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(2):R61.
33. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, 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 and rheumatism*. 2006;54(1):38-46.
34. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(8):463-9.
35. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(5):362-7.
36. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(6):714-21.

37. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(3):463-6.
38. Peterlana D, Puccetti A, Beri R, Ricci M, Simeoni S, Borgato L, et al. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):1907-10.
39. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8227-32.
40. Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ. Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(11):1206-7.
41. Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafermeyer KR, Moore TL, Roussell D, Watson-McKown R, et al. Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis: analysis of their relationship using immunoblotting and an ultrasensitive polymerase chain reaction detection method. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(7):1219-28.
42. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. Mycoplasma fermentans in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(12):2747-53.
43. Sandberg ME, Bengtsson C, Klareskog L, Alfredsson L, Saevarsdottir S. Recent infections are associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):904-7.
44. AJ. MAVS. Rheumatology, Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology. . In: Hochberg MC SJ, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, editor. *Rheumatology, Rheumatoid arthritis and other synovial disorders*. Cilt:1. 1: 1; 2008. p. 755-63.
45. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:86.
46. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e4230.
47. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(11):1962-7.
48. Stolt P, Kallberg H, Lundberg I, Sjogren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):582-6.
49. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health*. 2002;17(4):307-15.
50. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015.
51. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
52. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
53. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in

- early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(3):425-9.
54. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(1):20-7.
 55. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(11):3381-90.
 56. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9430):263-9.
 57. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):267-70.
 58. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):3-15.
 59. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(5):1242-9.
 60. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van Leeuwen MA, Kuper HH, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1993;32(7):589-94.
 61. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(3):579-81.
 62. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(9):2625-36.
 63. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayral X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7):1243-6.
 64. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(2):193-202.
 65. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(1):14-9.
 66. Kim SK, Park SH, Shin IH, Choe JY. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(6):995-1001.
 67. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *The American journal of medicine*. 1973;54(4):445-52.
 68. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(7):668-74.

69. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(4):335-40.
70. Fleming A, Dodman S, Crown JM, Corbett M. Extra-articular features in early rheumatoid disease. *British medical journal*. 1976;1(6020):1241-3.
71. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(11):1533-4.
72. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(7):745-8.
73. 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 (Oxford, England)*. 2013;52(1):99-110.
74. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2000;19(6):213-7.
75. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(8):722-7.
76. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(3):305-8.
77. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):983-9.
78. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(3):190-2.
79. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2010;34(3):J207-19.
80. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):158-62.
81. Maciejewska-Rodrigues H, Karouzakis E, Strietholt S, Hemmatazad H, Neidhart M, Ospelt C, et al. Epigenetics and rheumatoid arthritis: the role of SENP1 in the regulation of MMP-1 expression. *Journal of autoimmunity*. 2010;35(1):15-22.
82. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2010;35(1):10-4.
83. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(6):2033-9.
84. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29(6):358-64.
85. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):70-5.

86. Bartels C, Bell C, Rosenthal A, Shinki K, Bridges A. Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: a retrospective cross-sectional study. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(9):2553-7.
87. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(2):191-209; quiz 10-2.
88. Highton J, Hessian PA, Stamp L. The Rheumatoid nodule: peripheral or central to rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(9):1385-7.
89. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):179-80.
90. Matthey DL, Dawes PT, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Hajeer AH, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2313-8.
91. Nyhall-Wahlin BM, Turesson C, Jacobsson LT, Nilsson JA, Forslind K, Albertsson K, et al. The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(2):81-7.
92. Kato H, Yamakawa M, Ogino T. Complement mediated vascular endothelial injury in rheumatoid nodules: a histopathological and immunohistochemical study. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(8):1839-47.
93. Merrill JT, Shen C, Schreiber D, Coffey D, Zakharenko O, Fisher R, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(7):1308-15.
94. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2007;26(2):100-7.
95. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence and effect of lower extremity ulcer in rheumatoid arthritis -- a population-based Study. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(3):437-43.
96. Schaublin GA, Michet CJ, Jr., Dyck PJ, Burns TM. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *The Lancet Neurology*. 2005;4(12):853-65.
97. Beck DO, Corbett JJ. Seizures due to central nervous system rheumatoid meningovascularitis. *Neurology*. 1983;33(8):1058-61.
98. Kim RC, Collins GH. The neuropathology of rheumatoid disease. *Human pathology*. 1981;12(1):5-15.
99. Ramos M, Mandybur TI. Cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. *Archives of neurology*. 1975;32(4):271-5.
100. Watson P, Fekete J, Deck J. Central nervous system vasculitis in rheumatoid arthritis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1977;4(4):269-72.
101. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine*. 1981;60(4):288-97.
102. Sigal LH. The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. A review. *Medicine*. 1987;66(3):157-80.
103. Nakano KK. The entrapment neuropathies of rheumatoid arthritis. *The Orthopedic clinics of North America*. 1975;6(3):837-60.
104. Herbison GJ, Teng C, Martin JH, Ditunno JF, Jr. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *American journal of physical medicine*. 1973;52(2):68-74.
105. Barnes CG, Currey HL. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. A clinical and electrodiagnostic survey. *Annals of the rheumatic diseases*. 1967;26(3):226-33.
106. Chamberlain MA, Corbett M. Carpal tunnel syndrome in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1970;29(2):149-52.

107. Chang DJ, Paget SA. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1993;19(4):955-73.
108. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1979;8(3):151-76.
109. Pallis CA, Scott JT. PERIPHERAL NEUROPATHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *British medical journal*. 1965;1(5443):1141-7.
110. Ferguson RH, Slocumb CH. Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1961;11:251-4.
111. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinics in chest medicine*. 1998;19(4):667-85, viii.
112. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *The European respiratory journal*. 2011;37(6):1411-7.
113. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48.
114. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(9):1676-82.
115. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2010;20(3):280-6.
116. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine*. 2012;106(11):1591-9.
117. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(6):1583-91.
118. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(3):471-503.
119. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;35(6):368-78.
120. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1977;46(184):427-44.
121. Cannon GW. Antirheumatic drug reactions in the lung. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1993;7(1):147-71.
122. Schwarz MI, Lynch DA, Tuder R. Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid arthritis? *The European respiratory journal*. 1994;7(4):817-20.
123. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1053-61.
124. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine*. 1968;47(6):501-20.
125. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(1):41-7.

126. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193(2):375-82.
127. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):663-7.
128. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(6):414-8.
129. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7.
130. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis and rheumatism*. 2001;45(2):129-35.
131. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):412-20.
132. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(1):60-7.
133. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *The New England journal of medicine*. 2002;347(13):1001-8.
134. Carroll GJ, Withers K, Bayliss CE. The prevalence of Raynaud's syndrome in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1981;40(6):567-70.
135. Grassi W, Blasetti P, Core P, Cervini C. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1994;33(2):139-41.
136. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1996;35(8):752-4.
137. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(12):2329-33.
138. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):347-54.
139. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):423-7.
140. Wu AJ. The oral component of Sjogren's syndrome: pass the scalpel and check the water. *Current rheumatology reports*. 2003;5(4):304-10.
141. Schiodt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjogren's syndrome. *Oral diseases*. 2001;7(2):106-8.
142. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(5):911-5.
143. Sokoloff L, McCluskey RT, Bunim JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *AMA archives of pathology*. 1953;55(6):475-95.
144. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(5):890-9.
145. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;36(2):88-98.
146. Schmid FR, Cooper NS, Ziff M, Mc EC. Arteritis in rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 1961;30:56-83.
147. Puechal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(11):1618-29.

148. Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *Journal of neurology*. 2005;252(6):633-41.
149. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1985;3(2):173-80.
150. Pai S, Helin H, Isomaki H. Frequency of amyloidosis in Estonian patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1993;22(5):248-9.
151. Gomez-Casanovas E, Sanmarti R, Sole M, Canete JD, Munoz-Gomez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(1):66-72.
152. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases]. *Ryumachi [Rheumatism]*. 1994;34(6):939-46.
153. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(2):93-8.
154. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1990;19(4):209-23.
155. Hansen NE. The anaemia of chronic disorders. A bag of unsolved questions. *Scandinavian journal of haematology*. 1983;31(5):397-402.
156. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, Ramdin HS, Vreugdenhil G, Breedveld FC, et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(3):162-8.
157. Means RT, Jr., Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80(7):1639-47.
158. Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1467-8.
159. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 1999;92(2):153-60.
160. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1516-22.
161. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2004;18(5):631-45.
162. Chavalitthamrong D, Molovic-Kokovic A, Iliev A. Felty's syndrome as an initial presentation of rheumatoid arthritis: a case report. *Cases journal*. 2009;2:206.
163. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine*. 1990;69(2):69-80.
164. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Annals of internal medicine*. 1994;120(1):35-9.
165. Selroos O. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1972;1(3):136-40.
166. Hutchinson RM, Davis P, Jayson MI. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1976;35(2):138-42.
167. Drosos AA, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13 Suppl 12:S7-12.
168. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016.

169. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(1):62-7.
170. Kinikli G, Ates A, Turgay M, Akay G, Kinikli S, Tokgoz G. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis in Turkey. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2003;32(5):277-80.
171. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2006;42(2):225-31.



9. EKLER

EK.1 HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire)

Aşağıdaki sorulara 4 seçenekten size en uygun olanı seçerek cevap veriniz.

Aşağıdakileri yapabilir misiniz?

AKTİVİTELER	Hiç zorluk olmadan	Biraz zorluk ile	Çok zorlanarak	Yapamam
GİYİNME-GENEL BAKIM - Kendi kendine giyinme (Ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme) - Saçını yıkama				
OTURUP/KALKMA - Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma - Yatağa yatıp kalkma				
YEMEK YEME - Bıçakla et kesmek - Dolu bir bardağı ağza götürmek - Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ - Düz bir yolda yürümek - Beş basamak çıkıp inmek				
HİJYEN - Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor mu? - Banyo yapabiliyor mu? -Tuvalete gidip gelebiliyor mu?				
UZANMA - Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo ağırlığı alabiliyor mu? - Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?				
KAVRAMA -Araba kapılarını açabiliyor mu? - Daha önce açılmamış kavanoz kapağını açabiliyor mu? - Muslukları açıp kapatabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER - Evin dışındaki işleri örneğin alışveriş yapabiliyor mu? - Arabaya binip inebiliyor mu? - Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu? - Ufak tefek bahçe işleri yapabiliyor mu?				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid artrit hastalarında ekstraartiküler sistem tutulumları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:12-500-15	Tarih: 27 Temmuz 2015		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nuket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid artrit hastalarında ekstraartiküler sistem tutulumları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.T.Murat TURGAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL.CİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Vaka Serisi/Kesitsel Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî

17 Şubat 2016 ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ASLI GIBİDİR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.