

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA  
İNİHİTÖRÜ İLAÇLARIN RENAL FONKSİYONLARA ETKİSİ**

Dr. Hilal DOKUZER

UZMANLIK TEZİ

**KONYA 2015**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA  
İNİHİTÖRÜ İLAÇLARIN RENAL FONKSİYONLARA ETKİSİ**

Dr. Hilal DOKUZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ali SALLI

**KONYA 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana destek olan, değerli bilgilerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Hatice Uğurlu'ya, Sn. Doç. Dr. Ali Sallı' ya, Sn. Doç. Dr. Hilal Kocabaş'a ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Sami Küçükşen'e içtenlikle teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı tez danışman hocam Sn. Doç. Dr. Ali Sallı'ya ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım; Uzm. Dr. Ali Yavuz Karahan, Uzm. Dr. Ozan Yaşar, Uzm. Dr. Kemal Erol, Uzm. Dr. Ramazan Yılmaz, Uzm. Dr. Sinan Bağçacı, Uzm. Dr. Ender Salbaş, Uzm. Dr. Havva Cingöz, Uzm. Dr. Ömer Nas, Uzm. Dr. Muhammed Şahin, Uzm. Dr. Savaş Karpuz, Dr. Engin Ziya Şenalp, Dr. Emel Alnıaçık, Dr. Yakup Erden, Dr. Ayşe Melike Arıtan, Dr. Emre Sodalı, Dr. Ahmet Özcan Kızılkaya, Dr. Şevket Yalçın ve Dr. Nadide Gürlek'e teşekkür ederim. Kliniğimiz fizyoterapistlerine, hemşirelerine, sekreterlerine ve diğer yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan annem Feyza Önmez'e ve babam Orhan Önmez'e, desteğini esirgemeyen ablam Hande Seyis'e, sevgi ve fedakarlığını esirgemeyen eşim Şükrü Zafer Dokuzer'e ve çalışmam esnasında her an yanımda olan biricik oğlum Muhammed Emin'e sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN RENAL FONKSİYONLARA ETKİSİ

**Dr.Hilal Dokuzer**

#### UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2015**

**Amaç:** Bu çalışmada Romatoid Artrit tanılı hastalarda anti-TNF ilaç kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç-yöntem:** Bu çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Çalışmaya 01/01/2000-01/06/2014 tarihleri arasında fakültemiz polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası 81 Romatoid Artrit tanısı ile takipli hasta alındı. Hastalar anti- TNF kullanan ve kullanmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik bilgileri ve yapılan tetkiklerinden üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin, CRP, sedim, tam idrar tetkiki sonuçları kullanıldı. Tahmini glomeruler filtrasyon hızları Cockcroft-gault (CG) GFR, Böbrek Hastalığında Diyetin Düzenlenmesi (Modification of Diet in Renal Diseases-MDRD) ve Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji Birliği (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-CKD-EPI) yöntemleriyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya, 40 (%49.4) anti-TNF ilaç kullanmayan RA'lı hasta, 41 (%50.6) anti-TNF kullanan RA'lı hasta alındı. Anti-TNF kullanan grupta hastaların 34'ü kadın 7'si erkek, anti-TNF kullanmayan grupta ise 38'i kadın, 2'si erkekti (p=0,086). Anti-TNF ilaç kullanan 41 hastanın 10 (%24.3)'u etanercept, 18 (%43.9)'i adalimumab, 13 (%31.7)'ü infliksimab kullanmaktadır. Kreatinin ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta 0,69±0,15 mg/dL, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta 0,67± 0,07 mg/dL'dir (p=0,310). Ürik asit

ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $4,56 \pm 1,21$  mg/dL, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $5,24 \pm 5,41$  mg/dL'dir ( $p=0,433$ ). CG yöntemiyle GFR ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $124,78 \pm 32,94$  mL/dak, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $122,22 \pm 33,78$  mL/dak'dır ( $p=0,731$ ). MDRD yöntemiyle GFR ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $106,37 \pm 23,23$  mL/dak, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $103,07 \pm 15,72$  mL/dak'dır ( $p=0,457$ ). CKD-EPI yöntemiyle GFR ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $103,31 \pm 17,35$  mL/dak, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $103,43 \pm 13,61$  mL/dak'dır ( $p=0,973$ ).

**Sonuç:** RA'da nefropatiye neden olan birçok potansiyel neden vardır, bunlardan biri de ilaç kullanımınıdır. İlaçların olası yan etkilerine yönelik hastaları yakından takip etmek, erken tanı ve tedavi imkanını sağlayacaktır. Ayrıca RA'lı hastalarda renal fonksiyonların bozukluğu kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp, mortaliteyi arttırır. Bu nedenle RA'lı hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi önemlidir. Çalışmamızda anti-TNF kullanımının böbrek üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid Artrit, Anti-TNF, Renal Fonksiyonlar, Glomeruler Filtrasyon Hızı

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF TUMOR NECROSIS ALPHA INHIBITOR DRUGS TO THE RENAL FUNCTIONS ON THE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Dr. Hilal DOKUZER

DOCTORATE THESIS

KONYA, 2015

**Objective:** This study aims to evaluate the effect of using anti-TNF drugs on renal functions on diagnosed rheumatoid arthritis patients.

**Materials-Methods:** This study was designed as retrospective-controlled trial. 81 diagnosed rheumatoid arthritis follow-up patients aged between 18-65 who applied to the outpatient clinic between 1st of January 2000 – 1 st of June 2014 period were taken to the study. The patients were grouped as anti-TNF drug users and non-users. Demographic information of patients as well as their test of urea, uric acid, creatinine, hemoglobin, CRP, sedimentation rate, urine were used for the study. Expected glomerular filtration rate(GFR) were evaluated by using Cockcroft-gault (CG), Modification of Diet in Renal Diseases – MDRD and The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI methods.

**Results:** 40 (%49,4) non-user anti-TNF drug rheumatoid arthritis and 41 (%50,6) anti-TNF drug user rheumatoid arthritis were included to the study. In the anti-TNF drug users group 34 patients were female and 7 patients were male while the non-user of anti-TNF group were consist of 38 female and 2 male patients ( $p=0,086$ ). In the anti-TNF drug users group,

10 patients (%24,3) were using etanercept, 18 patients (%43,9) were using adalimumab and 13 patients (31,7) were using infliximab out of 41 patients. Creatinine average was  $0,69 \pm 0,15$  mg/dL in the anti-TNF drug users group while it was  $0,67 \pm 0,07$  mg/dL in the non-users group of anti-TNF drugs ( $p=0,310$ ). Uric acid average was  $4,56 \pm 1,21$  mg/dL in the anti-TNF drug users group and  $5,24 \pm 5,41$  mg/dL in the non-users group ( $p=0,433$ ). The GFR average was founded as  $124,78 \pm 32,94$  mL/min in the anti-TNF drug users group and  $122,22 \pm 33,78$  mL/min in the non-users group by using CG method ( $p=0,731$ ). The GFR average was founded as  $106,37 \pm 23,23$  mL/min in the anti-TNF drug users group and  $103,07 \pm 15,72$  mL/min in the non-users group by using MDRD method ( $p=0,457$ ). Lastly, the GFR average was founded as  $103,31 \pm 17,35$  mL/min in the anti-TNF drug users group and  $103,43 \pm 13,61$  mL/min in the non-users group by using CKD-EPI method ( $p=0,973$ ).

**Conclusion:** There are several potential reasons which cause nephropathia in the rheumatoid arthritis and one of them is using drugs. Close follow-up patients for the possible adverse effects of the drugs may provide early diagnosis and therapy. Furthermore, renal dysfunction in the rheumatoid arthritis patients increases the risk of cardiovascular disease and mortality. Therefore, it is important to follow-up renal functions for the rheumatoid arthritis patients. In this study, neither positive nor negative effect on kidney has been detected by using anti-TNF.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Anti-TNF, Renal Functions, Glomerular Filtration Rate

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xi
KISALTMALAR .....	xii
1.GİRİŞ:.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Etyopatogenez .....	4
2.1.1 Genetik .....	4
2.1.2 Konakçı Faktörleri.....	5
2.1.3 Dış çevre .....	6
2.1.4 Diğer .....	7
2.2 Patogenez.....	7
2.3 Klinik .....	8
2.3.1 Eklem Tutulumu .....	8
2.3.2 Ekstraartiküler Bulgular .....	13
2.4 Laboratuvar Bulguları .....	21
2.4.1 Hematoloji .....	22
2.4.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	22
2.4.3 C-Reaktif Protein.....	23
2.4.4 Karaciğer-Böbrek Fonksiyon Testleri .....	23
2.4.5 Antinükleer Antikorlar .....	23
2.4.6 Anti ds-DNA .....	23
2.4.7 Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA).....	23
2.4.8 Romatoid Faktör .....	24
2.4.9 Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid (Anti-CCP).....	24
2.5 Görüntüleme .....	25
2.6 Tanı.....	28
2.7 Ayırıcı Tanı .....	29
2.7.1 Diffüz Konnektif Doku Hastalıkları .....	29
2.7.2 Sistemik Lupus Eritamatozus .....	30
2.7.3 Gut .....	30
2.7.4 Psödogut -Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Artropatisi .....	30
2.7.5 İnfeksiyöz artritler .....	31
2.7.6 Polimiyalji Romatika.....	31
2.7.7 Osteoartrit .....	31
2.7.8 Sarkoidoz .....	32
2.7.9 Spondiloartritler.....	32
2.7.10 Multisentrik Retikülohistiositoz: .....	33
2.7.11 Oral Kontraseptif Kullanımı .....	33
2.7.12 Akut Tekrarlayan Simetrik Seronegatif Sinovit ve Periferik Ödem (Remitting Seronegatif Simetrik Sinovit-RS3PE) .....	33
2.7.13 Hipotiroidi .....	34

2.7.14	Palindromik Romatizma .....	34
2.7.15	Erişkin Still Hastalığı.....	34
2.7.16	Malignite.....	34
2.8	Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri .....	34
2.8.1	Hastalık Aktivite Ölçekleri .....	34
2.8.2	Yanıt ölçekleri: .....	36
2.9	Tedavi .....	36
2.9.1	Hasta Eğitimi .....	37
2.9.2	Nonfarmakoloji Tedavi.....	38
2.9.3	Farmakolojik Tedavi .....	38
2.10	Romatoid Artrit ve Renal Tutulum.....	50
3.	GEREÇ – YÖNTEM .....	52
3.1	Hasta Seçimi .....	52
3.1.1	Dahil Edilme Kriterleri .....	53
3.1.2	Dışlama Kriterleri .....	53
3.2	Uygulamalar .....	54
3.3	İstatistiksel Analiz .....	56
4.	BULGULAR .....	57
4.1	Hastaların Demografik Özellikleri .....	58
4.2	Hastaların Klinik Özellikleri .....	59
4.3	Hastaların Laboratuvar Sonuçları .....	61
4.4	Hastaların Renal Fonksiyonları .....	63
5.	TARTIŞMA.....	68
6.	SONUÇ.....	75
7.	KAYNAKLAR.....	76

## TABLolar

### Sayfa

Tablo 1: Hastalık Aktivite Ölçekleri .....	35
Tablo 2: Gruplara göre yaş, boy, kilo, VKİ ve hastalık süresi ortalama değerleri .....	59
Tablo 3: Gruplara göre ekstraartiküler tutulum, komorbite ve deformite sıklığı .....	60
Tablo 4: Gruplara göre deformite ve sıklıkları .....	60
Tablo 5: Gruplara göre komorbidite ve sıklıkları .....	60
Tablo 6: Gruplara göre laboratuvar değerleri ortalaması .....	62
Tablo 7: Gruplara göre CG-MDRD-CKD-EPI ortalamaları .....	63
Tablo 8: Anti-TNF ilaç kullanan grupta kreatinin değerleri normal sınırlarda olan, ancak GFR değerleri 90' ın altında olan hastalar .....	66
Tablo 9: Anti-TNF ilaç kullanan bir hastanın CG, MDRD, CKD-EPI yöntemiyle hesaplanan GFR değerleri .....	66
Tablo 10: Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta kreatinin değerleri normal sınırlarda olan, ancak GFR değerleri 90' ın altında olan hastalar .....	67
Tablo 11: Anti-TNF kullanan grupta olan hastaların VKİ ve GFR hesaplama yöntemleriyle belirlenen GFR değerleri .....	67
Tablo 12: Anti-TNF kullanmayan grupta olan hastaların VKİ ve GFR hesaplama yöntemleriyle belirlenen GFR değerleri .....	68

## ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Gruplar arası cinsiyet dağılımı .....	58
Şekil 2: Gruplar arası sigara kullanımı .....	58
Şekil 3: Anti-TNF ilaç kullanan grupta hastaların ilaç dağılımı .....	61
Şekil 4: Gruplar arası DAS 28 CRP, RA süreleri, ürik asit değerleri ortalamaları .....	62
Şekil 5: Gruplara göre CG, MDRD ve CKD-EPI yöntemlerine göre belirlenen kronik böbrek hastalığı evreleri .....	64
Şekil 6: CG-MDRD-CKD-EPI yöntemlerine göre hesaplanan GFR değerlerinin, ürik asit çeyrek gruplarına göre dağılımı.....	65

## **KISALTMALAR**

- ANA:** Antinükleer antikor  
**ANTI-TNF:** Anti Tümör Nekrozis Faktör  
**AS:** Ankilozan Spondilit  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**CDAI:** Clinical Disease Activity Index  
**CRP:** C Reaktif Protein  
**DAS:** Diseases Activity Score  
**DIF:** Distal İnterfalengeal Eklem  
**DMARD:** Hastalık Modifiye Edici İlaçlar  
**EHA:** Eklem Hareket Açıklığı  
**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
**FM:** Fizik Muayene  
**GİS:** Gastrointestinal Sistem  
**GK:** Glukokortikoidler  
**GN:** Glomerulonefrit  
**HQ:** Hidroksiklorokin  
**IL:** İnterlökin  
**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği  
**KS:** Kortikosteroidler  
**LEF:** Leflunomid  
**MKF:** Metakarpofalengeal Eklem  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**MSÜ:** Monosodyum urat  
**MTF:** Metatarsofalengeal Eklem  
**MTX:** Metotreksat  
**NSAİİ:** Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar  
**NYHA:** Newyork Heart Association  
**PG:** Prostoglandin  
**PIF:** Proksimal İnterfalengeal Eklem  
**RA:** Romatoid Artrit

**RAPİD3:** Routine Assessment Of Patient Index Data

**RF:** Romatoid Faktör

**SDAI:** Simplified Diseases Activity Index

**SLE:** Sistemik Lupus Eritamatozus

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**SSZ:** Sulfasalazin

**TB:** Tüberküloz

**TME:** Temporomandibular eklem

**US:** Ultrason

**VAS:** Vizüel Analog Skala

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## 1.GİRİŞ:

Romatoid artrit (RA), eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici hasara neden olan bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. Ancak sistemik bir hastalık olması nedeniyle eklem dışı tutulumlar da görülebilmektedir (Ergin 2011).

RA dünya genelinde %1 oranında görülür. Bu oran değişik toplumlarda farklılık gösterebilir (Turesson 1999, Ergin 2012). Hastalık yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir. RA, birçok diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülür (Ergin 2012). Kadın/Erkek görülme oranı 2/1-4/1 arasında değişmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilebilir (Hall 1995). Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması nedeniyle tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Ancak halen patogenezin tüm detayları ile aydınlatılamamıştır. Patogenezin ile ilgili çalışmalar sonucunda daha etkili daha spesifik tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir (Pamuk 2012).

Etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Ağırlıklı olarak viruslar üzerinde durulmaktadır (Tokgöz 2001, Ergin 2011).

RA hastalarında sıklıkla el tutulumu, özellikle metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklem tutulumu görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde karakteristik eklem deformiteleri izlenir.

RA'lı hastaların %40'ında ekstraartiküler hastalık tutulumu görülmektedir ve hastalık aktivitesinin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (Turesson 2003). Sistemik ekstraartiküler tutulum; RF, HLA DR 4, ANA pozitif olan, sigara kullanan RA hastalarında daha sık görülür. Ekstraartiküler tutulum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (Turesson 2011).

RA'nın böbrek üzerine direkt etkisi nadirdir. SLE'de olduğu gibi RA'ya özgü olduğu bilinen bir böbrek lezyonu yoktur. Daha sık görülen RA' da kullanılan ilaçların veya hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ek hastalıkların neden olduğu renal toksisitedir. RA'lı hastalarda nefropatiye neden olan birçok potansiyel neden vardır; ilaca bağlı böbrek hastalığı (NSAİİ, DMARD; altın bileşikleri, D-penisilamin, siklosporin ve metotreksat),

sekonder renal amiloidoz, çeşitli tiplerde glomerülonefritler (GN) bu nedenler arasında sayılabilir.

RA'nın erken tanısı, erken tedavisi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Hastalığın tanısını koymada laboratuvar testleri yardımcıdır. Ancak rutin testler RA için sıklıkla karakteristik değildir. Halen RA tanısında altın standart olarak kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır (Gür 2012). Belirli bazı testler RA tanısı ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için yardımcı olabilir. Prognozu belirlemek, hastalığa erken tanı koymak, hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviye ait yan etkileri belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanırız (Conrad 2010).

RA'da hastalığın tanısı, prognozu, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. En sık kullanılan yöntem konvansiyonel radyografilerdir. RA'da spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur. Lezyonların özellikle belli eklemlerde görülmesi, laboratuvar ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olur (Learch 2011).

RA tanısı, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri değerlendirilerek konur. Erken belirtiler, dışlanması gereken diğer pek çok durumla benzerlik gösterebilir. Bu yüzden erken RA tanısı için dikkatli bir şekilde anamnez alınmalı, fizik muayene (FM) yapılmalıdır. RA tanısı koymadan önce birçok hastalık ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

RA kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde eklemlerde deformiteye neden olabilir. Hastalığın özellikle ilk yıllarda hasar riski yüksektir. Bu nedenle erken tanı konulması, tedavinin geciktirilmemesi önemlidir. RA için standart bir tedavi yoktur. Hastalığın her hastada, hatta aynı hastada bile değişiklik göstermesi nedeniyle, hastanın değerlendirilerek, tedavinin kişisel olarak planlanması gereklidir. Aktif hastalık bulgularının değerlendirilerek, objektif aktivite parametrelerini kullanarak, eklem tutulumları ve ekstraartiküler tutulumları değerlendirilerek tedavi planlanır. Tedavinin primer amacı mümkün olduğunca erken, tam ve kalıcı remisyon sağlamak, yaşam kalitesini artırmaktır. RA'da her hastada remisyonun sağlanamaması nedeniyle yeni tedavi arayışları sürmektedir. Son 20 yılda tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler RA gelişiminde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasını sağlayan çalışmalar sonucunda bulunmuştur (Ardıçoğlu 2012). Hastalığın patogenezine yönelik yapılan çalışmalar sonucu, sinovitin oluşum ve gelişiminde rol oynadığı düşünülen bazı

mediatörlere yönelik yapılan yeni tedavi ajanları bulunmuştur (Genovese 2006). RA patogenezi açığa kavuşturulmuş, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA'da sitokin dengesi proinflamatuvar sitokinler lehinedir. Sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Proinflamatuvar sitokinlerin en önemlisi TNF alfa'dır, TNF alfa'yı bloke eden biyolojik ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandıkça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (Ergin 2011).

Romatoid artrit böbrek üzerine direkt etkisi nadirdir. Bununla birlikte böbrek yetmezliği RA'da önemli mortalite nedenidir, ölümlerin %20'si renal hasara bağlıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda RA tedavisi için kullanılan ilaçların renal fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır, yeni tedavi ajanlarından olan anti-TNF alfa blokerleri hakkında bu konuda çok bilgiye sahip değiliz.

RA'lı hastalarda renal fonksiyonların bozukluğu kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp, mortaliteyi arttırdığı için erken dönemde renal fonksiyonların takibi önemlidir. Bizim bu çalışmamızda amacımız anti-TNF kullanan romatoid artritli hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

Romatoid artrit (RA), eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici hasara neden olan bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. Ancak sistemik bir hastalık olması nedeniyle eklem dışı tutulumlar da görülebilmektedir (Ergin 2011).

RA, eklemlerde kısıtlılığa, fonksiyon bozukluğuna ve ekstraartiküler tutulumuna neden olabildiği için erken dönemde kontrol altına alınmalıdır, bu nedenle erken tedavinin önemi son yıllarda özellikle vurgulanmaktadır. Tedavi hedefi semptomları kontrol etmek ve remisyonun sağlanmasıdır (Tak 2011).

Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması nedeniyle tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Ancak halen patogenezin tüm detayları ile aydınlatılamamıştır. Patogenezin ilgili çalışmalar sonucunda daha etkili daha spesifik tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir (Pamuk 2012).

RA dünya genelinde %1 oranında görülür. Bu oran değişik toplumlarda farklılık gösterebilir (Turesson 1999, Ergin 2012). Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir (Haris 1993). Ülkemizden bildirilen yeni bir seride ise RA prevalansı %0,32 olarak saptanmıştır (Çakır 2012).

Hastalık yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir. RA, birçok diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülür (Ergin 2012). Kadın/Erkek görülme oranı 2/1-4/1 arasında değişmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilebilir (Hall 1995). Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerde görülür, ancak hiçbir yaş grubu hastalıktan korunmuş değildir. Yaş ilerledikçe Kadın/Erkek görülme oranı azalır. Geç başlangıçlı RA'da Kadın/Erkek oranı 1,4/1'dir (Cutolo 1995).

Hastalığın patogenezinde çevresel faktörler ve genetik faktörler birlikte rol oynar, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle RA etyolojisi heterojendir, farklı klinik tablolar görülebilen bir hastalıktır (Okamoto 2008).

## **2.1 Etyopatogenez**

RA etyolojisi, uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen halen bilinmemektedir. Bu konu üzerine çalışmalar yoğun şekilde devam etmektedir. Etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Ağırlıklı olarak virüsler üzerinde durulmaktadır (Tokgöz 2001, Ergin 2011).

RA otoimmün bir hastalık olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. Hücrelerden ve diğer sinoviyumu infiltre eden hücrelerden birçok sitokin salgılanmaktadır. TNF- alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi kemik ve kıkırdağın hasarına neden olmaktadır (Pamuk 2012).

### **2.1.1 Genetik**

#### **İkiz ve Aile Çalışmaları**

Aile ve ikiz çalışmalarındaki veriler, hastalığın bölgesel olarak insidans ve prevalansındaki değişiklikler RA etolojisinde genetik faktörlerin önemini arttırmaktadır. Seropozitif hastalığı olan bireylerin 1. derece akrabalarında RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazladır (Ergin 2011). Finlandiya'da yapılan RA'nın çift yumurta ikizlerinde görülme sıklığı % 3,6

ve % 3,5 iken tek yumurta ikizlerinde bu oran %15.4 ve %12.3 olarak bulunmuştur (Özsoy 2006).

### **Hastalık Spesifik Genler**

RA için en önemli genetik risk faktörü, 6. Kromozomda yer alan HLA lokusudur. RA ile ilişkili genetik etkinin %30-50' sini oluşturur. Özellikle HLA bölgesi DRB1 zinciri 70-74 pozisyonunda QKRA A, QRRR Q ve RRRR A aminoasit sıralaması taşıyan kişilerde hastalık ilişkisi belirgindir. Bu aminoasit sırası ortak epitop olarak adlandırılır. RA'da HLA-DRB 1 01 ve HLA-DRB 1 04 alleli ile ilişkilidir. RA hastalarında HLA-DRB 1 alleli, sadece anti -CCP pozitif hasta grubunda ilişki gözlenmiştir (Pamuk 2012).

RA'lı hastalarda DR1 pozitif olgularda daha hafif seyirli seyrederken HLA DR4 pozitif olgularda hastalık daha şiddetli seyreder. Felty sendromu HLA DR 4 ve HLA DQ 7 kombinasyonunda gelişebilir. Hastalık riski, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı saptamada HLA genotipinin tayini önemli rol oynar (Ergin 2011). Son birkaç yılda HLA dışı genleri tanımlamak için çalışmalar yapılmaktadır.

### **2.1.2. Konakçı Faktörleri**

#### **Cinsiyet ve Seks Hormonları**

RA, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat fazla ve daha şiddetli görülür. RA'nın kadınlar arasındaki insidansının yüksek olması, özellikle menopoz öncesi dönemde belirgin olması hormonal faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir (Ergin 2011).

Gebelik ve oral-kontraseptiflerin RA gelişiminde koruyucu etkisi vardır (Özsoy 2006). Gebelikte, RA hastalarının %75'i remisyona girer. Ancak doğumdan sonra genellikle atak izlenir (Macgregor 2011).

Seks hormonlarının immün mekanizmalar üzerinde önemli rolleri vardır. Östrojen T supresör hücrelerini, T helper 2 fonksiyonunu inhibe eder, T helper 1 fonksiyonunu artırır. Progesteron; T hücre supresör hücre fonksiyonlarını artırır. Gebelikte T helper 2 hakimiyeti baskındır. Düşük androjen düzeyi de bir risk faktörü olabilir. Ayrıca RA'lı hastaların hipotalamo-hipofizer-adrenal aksında disfonksiyon olduğu, diurnal kortizol salınımının düşük olabileceği düşünülmektedir (Ergin 2011).

## **Konakçı İmmun Fonksiyonu**

Konakçı faktörleri immün fonksiyonları bozarak, hastalığa katkıda bulunabilirler. İnsülin bağımlı diyabet, tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar RA'lı hastalarda daha sık izlenmektedir. Atopik bireylerde RA daha nadir görülür (Macgregor 2011).

### **2.1.3 Dış çevre**

#### **İnfeksiyonlar**

RA etyolojisinde rolü olan herhangi bir mikroorganizma bugüne kadar ortaya çıkarılamamıştır. Bakterilerden; difteroid benzeri mikroorganizmalar, mikoplazma, mycobakterium tuberculosis, viruslerden; parvovirüs B19, hepatit B ve C, Epstein Barr Virüs, Retrovirüs ve İnsan T-hücre lenfotropik virüs Tip I (HTLV-1) yönelik araştırmalar yapılmıştır (Ergin 2011). Ancak infeksiyon etkenleri halen potansiyel bir neden olarak düşünülmektedir. Genetik olarak duyarlı kişilerde hastalık için sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Ergin 2011, Macgregor 2011).

#### **Sosyoekonomik Durum ve Meslek**

Sosyoekonomik düzey ile hastalık ortaya çıkışı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

#### **Kent ve Sanayileşen Çevreler**

RA ve sanayileşen çevreler arasında daha yaygın bir ilişki ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (Macgregor 2011).

#### **Yaşam Tarzı Faktörleri**

RA'da potansiyel risk faktörü olarak birçok yaşam tarzı değişkeni incelenmiştir. Bu çalışmalarda C vitamininden zengin beslenmenin hastalık riskini azalttığı, zeytinyağı ve balıkyağının koruyucu olduğu, bakır ve selenyum eksikliği ile RA arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Düşük D vitamini düzeyleri ile RA başlangıcı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (Macgregor 2011). Değiştirilebilen bir risk faktörü olarak sigara ile RA arasında ilişki net olarak tanımlanmıştır (Pamuk 2012).

## 2.1.4 Diğer

### Isı Şok Proteinler

Her türlü strese karşı tüm hücrelerden üretilir. İnsan ve bakteriden üretilen bu proteinlerin aminoasit diziliminde benzerlik olabilir. Bu benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyonlar görülebilir (Ergin 2011).

### Tip 2 Kollajen

Denatüre tip 2 kollajene karşı oluşan antikor titresi RA'lı hastaların serumlarında yüksek bulunmuştur. Bu antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (Ergin 2011).

## 2.2 Patogenez

RA'nın patogenetik mekanizması çok karışıktır. İmmun sistemde rol oynayan birçok hücre bu mekanizmada yer alır. Süreci, immunogenetik yatkınlığı olan bireylerde bilinmeyen-self antijen ile T sinovyal hücrelerin aktivasyonu başlatır. T hücrelerinde CD4 ekspresyonu gelişir. Bu etkileşim sonucunda, çeşitli sitokinlerin salınımı, çeşitli hücrelerin aktivasyonları gelişir. Antijenler ile otoimmün yanıt birkez başladıktan sonra T hücre yanıtı yeni eklenen antijenlerle devam eder (Ergin 2011).

RA Th1 hücre kaynaklı bir hastalıktır. Aktif RA' da CD 4 T hücre sayısında artış saptanmıştır. Sinovyal dokuda CD4/CD8 oranı 4/1-14/1 oranında görülür. B hücrelerde patogenezde rol oynar, plazmositlere proliferasyon olup, otoantikorları oluşturular (Ergin 2011).

Sinovyumu döşeyen epitelyum hücreleri 2 çeşittir; tip A makrofaj benzeridir, sitokin üretir, fagositik özelliği vardır. Tip B ise fibroblast benzeridir, fagosit özelliği yoktur. Adezyon moleküllerini ekspres eder (Ergin 2011).

RA' da sinovyal membranda makrofajlar, NK hücreleri, mast hücreleri bulunur. Nötrofiller sinovyal sıvıda bulunur. Monositler makrofajlar proinflamatuvar sitokinlerden TNF -alfa, IL- 1, IL-6 salınımını sağlar (Pamuk 2012). TNF- alfa proinflamatuvar bir sitokindir. Sinovyal membrandaki ve kartilaj pannus bileşkesinde bulunan makrofajlar tarafından salınır. IL-1, TNF-alfadan sonra 2. etkin sitokindir. CD14+ makrofajlar tarafından yapılır (Ergin 2012).

RA' da inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin aktivasyonu ve fonksiyonları hücre içi sinyal ileti yollarına bağlıdır. RA' lı hastalarda tirozin kinazın önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Pamuk 2012).

### **Patolojik Bulgular**

Normal sinoviyada intima ve subintimal bölgede hücre sayısı azdır. RA'da ise bu tabakalarda, intimada; sinovyal fibroblastlar, makrofajlar, subintimal tabakada ise; inflamatuvar hücreler, T ve B lenfositleri, makrofaj ve mast hücreleri görülür (Ergin 2012). Tüm bu faktörler sonucu sinoviyumdan farklı, invaziv bir dokuya dönüşen, komşu kemiğe invaze olan, kartilajı harab edip eklem aralığını daraltan, sinovyal membran kaynaklı bu dokuya pannus denir (Ergin 2011).

## **2.3 Klinik**

### **2.3.1 Eklem Tutulumu**

#### **2.3.1.1 El – El Bileği Tutulumu**

RA hastalarında sıklıkla el tutulumu, özellikle metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklem tutulumu görülür. MKF tutulumu %90-95 oranında, PIF tutulumu %65-90 oranında görülmektedir. Hasta elini pronasyonda tutarken muayene eden kişi elleriyle MKF ve PIF eklemlerinin dorsal ve volar yüzlerini palpe eder. Sinovitin belirgin olduğu 2. MKF' ye özellikle dikkat edilmelidir (Richard 2011).

Distal interfalangeal (DIF) eklem tutulumu nadiren görülür. DIF ekleminde sinovyal dokunun MKF ve PIF eklemine göre daha az olması bunun olası bir sebebidir (Richard 2011, Şenel 2012). DIF tutulumu daha çok psöriatik artrit ve osteoartritte görülür (Çetin 2012).

Hastalığın en erken bulgularından biri ellerde masif diffüz veya dorsal şişliklerdir, hastalar ellerini kapatmaktan şikayet ederler, ekstansör kasların tendon kılıflarındaki enflamasyonu, özellikle de Ekstansör Karpî Ulnaris ve Ekstansör Digitorum Kommunis tutulumuna neden olur (Çetin 2012).

Parmaklarda fuziform şekil almasına mekik parmak denir, PIF eklemindeki sinovit ve yumuşak doku kalınlaşmaları neden olur (Ergin 2011).

Hastalığın ileri dönemlerinde karakteristik eklem defomitelere izlenir. Bunlar Boutonniere (Düğme iliği), Kuğu boynu, ulnar eğilme ile MKF'lerde subluksasyon olup, bunlar genellikle elin intrinsik kas atrofisi ile birlikte (Ergin 2011, Richard 2011).

**Düğme iliği deformitesi:** Lateral bantların zayıflaması ya da gevşemesine bağlı olarak, bantlar volar yöne kayar. Parmakların ekstansör dengesi bozulur (Ergin 2011). PIF eklemin fleksiyonda ve DIF eklemi hiperekstansiyonda izlenir (Şenel 2012, Richard 2011).

**Kuğu boynu deformitesi:** Lateral bantların dorsal pozisyonda sublukse olması nedeniyle PIF'ın fleksiyonu kaybolur, (Ergin 2011) MKF ekleminde fleksiyon kontraktürü, PIF ekleminde hiperekstansiyon, DIF ekleminde fleksiyon izlenir (Şenel 2012, Richard 2011).

Ellerde uzun süreli agresif sinovite bağlı kemikte şiddetli rezorbsiyon görülür. Parmak boyları kısalmış, cilt bollaşır ve pililenir, bu deformiteye *akordeon parmak* denir, ellerde görülen en ciddi deformitedir, hastaların %5'inde izlenir (Ergin 2011).

Başparmakta çeşitli deformiteler izlenebilir, en sık görülen flail interfalangeal eklemdir. Bu deformiteye bağlı olarak, eklemin fleksiyon kabiliyeti azalır, hastanın kavrama gücünde önemli derecede azalma ve fonksiyonel kayba neden olur (Richard 2011).

El bileğinde genellikle simetrik tutulum izlenir. Erken dönemde ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve ekstansiyon kaybı görülür (Çetin 2012). Triangüler ligamanın zayıflaması nedeniyle el bileği volar yüze kayar. Ekstansör karpı ulnarisin zayıflığına bağlı olarak radial deviasyon izlenir. Ulnar stiloid çevresinde sinovyal proliferasyon görülür, hastalığın ileri dönemlerinde radyoulnar ligament laksitesine neden olan bu deformiteye piyano tuşu deformitesi denir (Şenel 2012, Richard 2011).

Hastalığın ileri dönemlerinde, sinovyal proliferasyon tendonlara yayılır. Tendon kısalığı, tendon rüptürleri, fleksör tenosinovit görülebilir (Şenel 2012). Fleksör tendonlar MKF eklemine palmar yüze yakın bir kanaldan geçerler. RA'da fleksör tenosinovit sık görülür, sertlik ya da nodularite nedeniyle fleksör tendonların bu kanaldan kaymasının engellenmesine tetik parmak denir. RA'da bilateral karpal tünel sendromu median sinire bası nedeniyle oldukça sık görülür. Sıklıkla hastalığın tedavisiyle semptomlar azalır (Richard 2011).

### **2.3.1.2 Dirsek Tutulumu**

RA'da dirsek tutulumunun en erken bulgulardan biri ekstansiyon kısıtlılığıdır. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak %20-65 oranında görülür. Lateral epikondil ile olekranon prominens arasında sinovit elle hissedilebilir. Radiohumeral eklemden inflamasyon, olekranon bursada şişlik görülebilir. Bilateral olekranon bursada şişlik; RA'da hastalık aktivitesi şiddetli olduğunda, gut ve psödogutta görülebilir. Ayrıca dirsekteki lezyonlar, tuzak nöropatisine neden olabilir. Lezyonlar lateralde ise radial sinirin posterior interosseöz dalına, medialde ise ulnar sinire bası yapar (Ergin 2011, Richard 2011).

### **2.3.1.3 Omuz Tutulumu**

RA, omuz bölgesinde glenohumeral eklem sinoviyumunu, bursaları, rotator manşon kas gruplarını etkiler. Glenohumeral eklem tutulumuyla hareket kısıtlılığı olur. Uzun süreli tenosinovit, rotator manşon kaslarında parsiyel ya da total rüptürlere neden olabilir. Humerusun superolateral yüzünde erozyonlar görülür (Ergin 2011, Çetin 2012, Şenel 2012).

### **2.3.1.4 Temporomandibuler Eklem**

RA'da tutulumu siktir, ancak bu eklem RA dışında da tutulumu sık görülür. Hastalar, ağzını açmanın ağrılı ve kısıtlı olmasından yakınır. Fizik muayenede, palpasyonla hassasiyet ve krepitasyon olabilir. Ayırıcı tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. MRG'de mandibular kondilde erozyon ve kistler saptanabilir (Ergin 2011, Çetin 2012, Şenel 2012).

### **2.3.1.5 Sternoklaviküler ve Manubriosternal Eklemler**

Bu eklemlerde hem sinovya hem de kartilaj disk vardır. Kısmen hareketsiz eklemler olduğu için bulgular hafiftir. İncelemede MRG ve BT'den yararlanılabilir (Ergin 2011, Şenel 2012).

### **2.3.1.6 Krikoaritenoid Eklem**

Bu eklem tutulumu stridora neden olur. Eklem hareketleri aşırı kısıtlanırsa akciğere aspirasyon ve bununla ilgili komplikasyonlar ortaya çıkar (Ergin 2011, Çetin 2012).

### **2.3.1.7 Kalça**

Kalça tutulumu genellikle hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Sekonder osteoartrite bağlı total eklem replasmanı gerekebilir. En erken bulgusu yürümenin bozulmasıdır. Hasta kasıkta, kalça alt kısmında, medial uylukta bazen de kabalara doğru yayılan ağrıdan şikayet eder. Eklem çevresindeki bursalarda inflamasyon görülebilir. Kalçanın lateral bölgesindeki ağrı torakanterik bursit lehinedir. Asetabular protrüzyon; ileri kartilaj destrüksiyonu, iki taraflı erozyonların gelişmesi ve osteoporozun eklenmesiyle asetabulumun pelvis içine doğru itilmesidir. Uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda ani kalça ağrısı, avasküler nekroz ya da kırığı düşündürür. Hastaların yaklaşık %50'sinde radyolojik bulgular görülür (Ergin 2011, Richard 2011).

### **2.3.1.8 Diz Tutulumu**

Diz tutulumu fizik muayene ile kolayca belirlenebilir. Dizde şişlik, sıcaklık artışı, patellar ballotman pozitifliği vardır (Richard 2011).Orta ve ileri derecede effüzyon olan dizde fleksiyon ile intraartiküler basınç artar. Eklem sıvısı eklem arka kısmında keseleşir, buna baker kisti adı verilir. Ultrasonografi ile saptanabilir. Popliteal çukurda basınç artması ile baker kisti rüptüre olur, genellikle baldırın içine doğru yayılır. Baldırda ağrı, hassasiyet şişlik, ateş görülebilir, malleol alt kısmında hemorajik, hilal şeklinde lezyon gelişir. Akut tromboflebit ile karışabilir (Şenel 2012).

İleri dönemlerde diz eklemine tutulumu, ekstansiyon kaybı, fleksiyon kontraktürü gibi deformiteye, kuadriceps atrofisine, artiküler kartilaj kaybına ve sekonder osteoartrite, total diz replasmanı gereksinimine neden olabilir (Richard 2011).

### **2.3.1.9 Ayak-Ayak Bileği**

Hafif ve oligoartiküler RA'da nadiren tutulur, ancak hastalığın progresif formlarında sıklıkla hasara uğrar. Subtalar, metatarsofalangeal, talonavikular, daha nadir olarak tibiotalar eklem tutulumu görülür. Subtalar eklem eversiyon ve inversiyonu kontrol eder. Bu eklem tutulumuyla pronasyon, eversiyon deformitelerine ve düzgün olmayan zeminlerde yürürken çok fazla ağrı duyulmasına neden olur. Metatarsofalangeal(MTF) eklem tutulumu sık görülür. MTF eklemlerin inflamasyonu metatars başlarının subluksasyonuna neden olur. Plantara subluksasyonu ile tetik parmak, dorsal yöne subluksasyonu ile çekiç parmak deformitesi görülür. Metatarsal başların subluksasyonu

nedeniyle hasta ayak parmaklarını ayakkabı içine yerleştirmede zorluk yaşar, parmakların ayakkabıya sürtünmesi nedeniyle kallus ve ülser gelişir. Hastalar sıklıkla çakıl taşları üstünde yürüyor gibi hissederler. Posterior tibial sinir tarsal tünelde sıkışarak ayakta ağrı ve paresteziye neden olabilir. Medial malleolün posterior ve medial bölgesinde posterior tibialis tendiniti oluşur. Aşıl tendonunda Romatoid nodülün gelişmesi tendonda spontan rüptüre neden olabilir (Çetin 2012).

### **2.3.1.10 Spinal Tutulum**

RA' da spinal tutulum sadece servikal bölgede, özellikle üst seviyelerde görülür. Hastaların %30-50'sinde görülür. En kritik tutulum C1-2 seviyesindedir. Servikal omurga tutulumu, periferik eklem erozyonları özellikle el ve ayaklarda görülen erozyonlar ile ilişilidir (Richard 2011, Şenel 2012).

Servikal omurga tutulumları farklı şekillerde olabilir:

- 1) C1-2 subluksasyonu
- 2) C1-2 etkilenmesi
- 3) Subaksiyel tutulum

#### **1) C1-2 subluksasyonu:**

Servikal tutulum görülen hastaların %50'sinde anterior ve vertikal subluksasyon şeklinde görülür. En sık anterior subluksasyon oluşur; atlas aksisin üzerinde öne doğru hareket edebilir. Boyun fleksiyonda iken alınan lateral grafide odontoid çıkıntı ile aksiyel arkus arasında 3 mm'den fazla ayrılma olmasıdır. Spinal kord kompresyon riski arka atlantodontoid aralığın 14 mm ve altında veya ön atlantodontoid aralığın 9 mm ve üzerinde olduğu durumlarda en fazladır. Subluksasyonun en sık ve en erken semptomu oksiputa yayılan ağrıdır, daha az ama daha ciddi görülen ise ellerde genellikle ağrısız duyu kaybı, yavaş ilerleyen spastik kuadriparezidir. Vertikal subluksasyon C1 ve C2 arasında lateral eklemlerin kollapsı sonucu ortaya çıkar ve odontoidin beyin sapı üzerine bası yapmasına sebep olur. RA hastalarının yaklaşık %5' inde ortaya çıkar. Ancak nörolojik olarak en kötü prognoza sahiptir (Ergin 2011, Şenel 2012).

## **2) C1-2 etkilenmesi:**

Atlantoaksiyel ve Oksipitoatlantal eklemler arasında harabiyet görülmesidir.

## **3) Subaksiyel tutulum:**

C2-3, C3-4 faset ve intravertebral disklerin tutulumu görülür, vertebranın alttaki vertebra üzerinde öne sublukse olmasına yol açabilir (Şenel 2012). Şiddetli RA'sı olan bir hastada başağrısı, boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük geçici iskemik ataklar ve bağırsak-mesane rahatsızlığı gibi bazı klinik semptomların mevcut olması acil nörolojik değerlendirmeyi gerektirir. MRG bu bölge hakkında en kesin bilgileri verir (Richard 2011).

RA' da torakal, lomber ve sakral bölümler genellikle pek etkilenmez, ancak apofizer eklem tutulumu sık görülür. RA' da bel ağrısı sekonder osteoartrite bağlı olabilir ancak uzun süre kortikosteroid kullanan RA'lı hastada ani gelişen bel ağrısı varlığında, hasta avasküler nekroz veya fraktür açısından dikkatli değerlendirilmelidir (Şenel 2012).

### **2.3.2 Ekstraartiküler Bulgular**

RA'lı hastaların %40' ında ekstraartiküler hastalık tutulumu görülmektedir ve hastalık aktivitesinin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (Turesson 2003). Sistemik ekstraartiküler tutulum; RF, HLA DR 4, ANA pozitif olan ve sigara kullanan RA hastalarında daha sık görülür. Bazı kaynaklarda erkeklerde daha sık görüldüğü, bazı kaynaklarda ise kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü belirtilmektedir. Herhangi bir yaşta görülebilir (Turesson 2011). Ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda daha yüksek RF ve anti CCP düzeyleri bulunmuştur (Turesson 2007).

Ekstraartiküler tutulum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (Cojocaru 2010). RA' lı hastalarda mortalitenin major belirleyicisi sistemik inflamatuvar süreçtir (Turesson 2011). Eklem dışı bulguları olmayan hastaların hayatta kalma süresi genel popülasyona benzerlik gösterir (Turesson 2011, Şenel 2012).

#### **2.3.2.1 Göz Tutulumu**

RA' da en sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastaların %10-20'sinde görülür (Çetin 2012). Gözde yanma, batma, kuru göz, yabancı cisim hissi, mukoid akıntı

görülür. Ayrıca keratokonjunktivitis sikka Sjögren sendromunun bir parçasıdır. Semptomlar artritle korele değildir (Cojocarü 2010, Turesson 2011, Şenel 2012).

Sklerit episklerit hastaların %1' inde görülür. Episiklerit gözde kızarıklık ve ağrıya neden olur, sulanma görülmez, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Skleritte, koyu kırmızı renk değişikliği şiddetli ağrıya neden olur, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi edilmemesi halinde skleromalaziye ilerleyebilir (Şenel 2012).

Yaygın olmayan diğer göz bulguları; üveit nodülozis, ülseratif keratit, eksudatif retina dekolmanı ve maküler ödemdir. Yukarı ve içe bakışta diplopi olarak tarif edilen Brown sendromu ve optik nörit RA'nın nadir göz komplikasyonlarından (Ergin 2011).

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar gözü etkileyebilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olarak katarakt ve glokom gelişebilir. Klorokin, retinopati ve keratopatiye neden olurken altın, konjunktiva ve korneada depolanabilir. (Ergin 2011)

### **2.3.2.2 Pulmoner Tutulum**

RA' lı hastaların %10' unda görülür. RA'da pulmoner tutulum sıktır ancak klinik olarak çoğu zaman asemptomatiktir (Cojocarü 2010). Erkekler, kadınlardan daha çok etkilenmektedir. Pulmoner tutulum çeşitli klinik tablolar şeklinde olup; bunlar; plevral hastalık, intersitisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları tutulumudur (Turesson 2011).

En sık efüzyonlu veya efüzyonsuz plörezi görülür. Çoğu asemptomatik seyrederek. Efüzyon genellikle eksüda tarzındadır. Genellikle artmış laktat dehidrogenaz konsantrasyonu, artmış protein konsantrasyonu, (>4 gr/l), miks hücre içeriği, RA' ya spesifik çok çekirdekli dev hücreler, RF pozitifliği, kompleman ve glikoz düzeylerinde düşüklük; (sıklıkla 25 mg /dl'nin altında) görülür. Bunun nedeni, inflamatuvar hücrelerin glukoz tüketiminin artması ve inflame plevraya transportun bozulmasıdır (Turesson 2011). Plevral sıvıda glikoz düzeyinin düşük olduğu bir diğer durum tüberküloza bağlı sepsistir (Şenel 2012).

#### *İntersitisyel Akciğer Hastalığı:*

Nefes darlığı, egzersiz dispnesi olan hastalarda araştırılmalıdır. Sigara önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Genellikle hastalık başlangıcından 5 yıl sonra görülür. Seropozitif, nodülleri olan, sigara içen erkeklerde sık görülür.

Hastalarda progresif dispne yakınması olur, dinlemekle ince raller duyulur, akciğer grafisinde alt loblarda fibrozis görülür. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif bozukluklar saptanır. İleri dönemlerde akciğer grafisinde bal peteği görünümü olabilir. Yüksek rezolüsyonlu BT ile değerlendirilmesi altın standarttır (Şenel 2012).

#### *Nodüler Akciğer Hastalığı:*

Yaygın sinoviti olan, seropozitif erkek hastalarda görülür. Genellikle asemptomatik seyreder, tek ya da üzüm salkımı şeklinde birleşmiş gibi görülebilir. Tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, neoplazmlar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kaviteleşebilir ve plevral efüzyonlara neden olabilir (Cojocar 2010). Tanıyı doğrulamak için eksizyonel biyopsi yapılabilir. Nodüllerin patolojik incelemesinde proliferatif fibroblastlarca oluşturulan sellüler alanın çevrelediği nekrotik zon açığa çıkar (Turesson 2011).

Kaplan sendromunda, kömür madeninde çalışan RA hastalarında şiddetli fibroblastik reaksiyona neden olarak obliteratif granümatöz fibrozise yol açar. Nodüller 1 cm çaptan daha büyüktür ve periferal akciğer sahasına yayılmıştır. Altta yatan romatoid hastalığın tedavisi ile sıklıkla pulmoner nodüllerde düzelme görülür (Ergin 2011).

#### **2.3.2.3 Kardiyak Tutulum**

Granülamatöz proliferasyon ve vaskülite bağlı olarak gelişir. Kardiyak hastalık perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, ileti defektleri, koroner arterit, granülamatöz aortit ve kapak hastalığı şeklinde görülür (Ergin 2011).

#### *Perikardit:*

RA' nın en sık görülen kardiyak bulgusu perikarditir. RF pozitif ve nodülü olan hastalarda daha sık görülür. Genellikle asemptomatik seyreder, hastalığın aktifleşmesi ile semptomatik hale gelebilir. Genellikle glukokortikoid tedaviye cevap verir, ancak tedaviye dirençli ise perikardiyosentez ve intraperikardiyal glukokortikoid uygulanabilir (Hara 1990).

#### *Miyokard ve Endokard Tutulumu:*

Asemptomatik dönemde ekokardiyografi ile saptanabilir, semptomatik dönemde kalp yetmezliği belirtileri görülebilir. Endokard tutulumu ile mitral kapak hastalığı, aort kapağında granülamatöz nodüller, bu nedenle aort yetmezliği görülebilir. İleti

bozukluklarına kalbin içinde oluşan nodüller, amiloid birikimi neden olabilir. Atriyoventriküler blok görülebilir (Şenel 2012).

RA'lı hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı en sık ölüm nedenidir (Şenel 2012). RA varlığı koroner arterler için risktir. Şiddetli eklem dışı bulguları olan hastaların kardiyovasküler ölüm riski artmıştır. RA'nın tedavisi ile kardiyovasküler mortalite azaltılabilir (Turesson 2011).

#### **2.3.2.4 Nörolojik Hastalık**

RA'da nörolojik tutulumun en sık nedeni tuzak nöropatilerdir. Tuzak nöropatiler lokal sinovit ile ilişkilidir. Median, ulnar, radial sinirin posterior interosseöz dalı ve tibialis posterior en sık tutulan sinirlerdir (Ergin 2011).

RA'da servikal tutulum nedeniyle atlantoaksiyel subluksasyon ya da pannus, servikal miyelopatiye neden olabilir (Cojocar 2010). Periferik sinirlerin vasovazorumlarında gelişen vaskülit düffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multiplekse neden olabilir (Turesson 2011).

Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir; baş ağrısı ve ateş ile seyreden diffüz granulatöz pakimenejit çok nadir görülür. Amiloidoz ve vaskülit nadiren dura ya da koroid pleksusu tutabilir (Şenel 2012).

#### **2.3.2.5 Musküler Tutulum**

RA'da kas güçsüzlüğü ve atrofi sık görülür, sinovyal inflamasyonun olduğu eklem hareketliliğine bağlı sekonder kas atrofisi olur. RA'lı hastalarda yapılan kas biyopsilerinde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülebilir, tip 2 kas fibrillerinde atrofi olur. Kasa giden damar tutulumu olabilir, vaskülitik nöropati sonucu kas güçsüzlüğü ve mononöritis multipleks gelişebilir. Glukokortikoidler, anti-malaryal ilaçlar, D-penisilamin ve statinler gibi ilaçlara bağlı olarak miyopati gelişebilir. (Ergin 2011, Schur 2012, Yılmaz 2012).

#### **2.3.2.6 Hepatik Tutulum ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Aktif RA karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklara neden olabilir. RA'nın kontrol altına alınmasıyla değerler normale döner. RA tedavisinde kullanılan leflunomid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve metotreksat enzimlerin yükselmesine neden

olur. Felty sendromu olan olgularda hepatomegali hastaların %65'inden fazlasında görülebilir (Turesson 2011).

Gastrointestinal sistem tutulumu; genellikle iyatrojeniktir ve ilaçlara bağlı oluşur. Mesenterik vaskülit çok nadirdir. Akut karın ağrısına neden olur, gastrointestinal kanama ve perforasyona yol açabilir. Artrit aktivitesi ile ilişkili değildir. Yüksek RF düzeyleri ve subkutan nodülleri olan RA'lı hastalarda görülür. Prognoz kötüdür. Genellikle ölümcül seyreder (Cojocarü 2010).

### **2.3.2.7 Hematolojik Tutulum**

RA'da anemi nedenleri, kronik hastalık olması, kan kaybı, hemodilüsyon, enfeksiyon, kemik iliği süpresyonu, kötü beslenme gibi multifaktöriyeldir. RA hastalarının %75'inde kronik hastalık anemisi görülür; normokrom normositerdir. RA' da anemide ferritin değerlerinin 50 mg/ml' den az ise demir eksikliği, 100 ng/ml' den fazla ise kronik hastalık anemisi lehinedir. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla anemi düzelebilir. Trombositoz aktif romatoid artritte sık görülen bir bulgudur. Aktif artritli eklem sayısı ile ilişkilidir. Trombositopeni RA' da nadirdir, ilaç tedavisi ve Felty sendromunda görülebilir (Turesson 2011, Şenel 2012).

Eozinofili hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Pulmoner komplikasyonlarda görülebilir (Şenel 2012).

Aktif RA'da lenfadenopati sık görülür. RA'nın kontrol altına alınmasıyla gerilerler. Sıklıkla mobil ve ağrısız olan lenf nodları aksiller, inguinal, epitroklea bölgelerde görülür. (Ergin 2011)

RA'lı hastalarda büyük granüler lenfositlerin olduğu, nötropeni ve splenomegalinin eşlik ettiği, büyük granüler lenfosit sendromu gelişebilir. Bu tabloya PsödoFelty sendromu da denir. Enfeksiyon sıklığını artırır ve tedavi gerektirir (Çetin 2012).

Büyük granüler lenfosit sendromu olan bazı RA'lı hastalarda büyük granüler lenfositik lösemi gelişebilir. Uzun süreli aktif hastalığı olan RA'lı hastalarda lenfoma riski artmıştır. En sık görülen altgrup dev hücreli B cell lenfomadır (Schur 2012).

### **2.3.2.8 Felty Sendromu**

Felty sendromu ilk kez 1924 yılında Felty tarafından tarif edilmiştir. Gerçek prevalansı tam bilinmemektedir, ancak RA hastaların %1-3'ünde rapor edilmiştir. Hastaların 2/3'ü kadındır. Çok uzun süreli RA'lı hastalarda görülür. Kronik artrit, splenomegali, ve granülositopeni üçlü bulgusuyla tarif edilmiştir. Tanı için persistant granulositopeni ( $<2000 /\text{mm}^3$ ) olması şarttır. Ancak tam triad aranmamaktadır. Felty sendromlu hastaların %95'inde HLA DR 4 bulunur. Felty sendromlu hastaların hemen tamamında RF pozitifdir ve genellikle de yüksek titrede pozitif bulunur. ANA pozitifliği sıktır. Enfeksiyonlara yatkınlığın artması en önemli komplikasyonlarından biridir. Granulositopeni  $1000 /\text{mm}^3$  altına inmediği sürece granulositopeni şiddeti ile enfeksiyonların sayısı ya da şiddeti arasında ilişki bulunmaz. Kortikosteroid kullanımı, komorbid hastalıklar ve romatizmal hastalığın şiddeti de enfeksiyon yatkınlığını etkileyen faktörlerdendir. Granülosit sayısı  $1000$ 'in altına düşmediği sürece granulositopeni için spesifik tedavi gerekmez, RA tedavisi ile düzelebilir. Metotreksat ve klorokin tedavisi ile yanıt alınabilir. Granulositopenite spesifik tedavi olarak granülopoietik büyüme faktörleri de kullanılmıştır. Kısa sürede yanıt alınması, enfeksiyonlara karşı da etkili olması nedeniyle tercih sebebidir. Ancak uzun süreli kullanım gerekliliğinde maliyeti yüksektir. Geçmişte hematolojik anormalliklerin tedavisi olarak splenektomi yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ilaç tedavisine yanıt vermeyenler için bir seçenek olarak düşünülmektedir (Tan 2011).

### **2.3.2.9 Cilt Tutulumu**

En sık görülen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. El ve parmaklar üzerindeki cilt, sinovite bağlı olarak incilir, atrofiye olur. Kortikosteroid kullanımı ile ekimoz, deri atrofisi, trombositopeni nedeniyle peteşiler, ilaç reaksiyonu olarak palpabl purpura, vaskülit, venöz staza bağlı ülseratif lezyonlar görülebilir. RA'lı hastaların %25'inde raynaud fenomeni görülür. Palmar eritem sıktır. Ekstremitelerde görülen dantel gibi koyu mor renkli değişiklikler livedo retikularis olarak adlandırılır. Tüm diffüz konnektif doku hastalıklarında görülebilir. (Luthra 2001, Ergin 2011, Schur 2012)

### **2.3.2.10 Romatoid Nodüller**

Seropozitif hastalarda sık görülür, seronegatif olanlarda nadiren görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle basınç gören yerlerde görülür. Başlıca dirsek çevresi, iskiyal-sakral çıkıntıda, oksiput kaidesinde, aşil tendonunda ve parmak eklemleri üzerinde yerleşir.

Çoğunlukla serttir ancak bazen daha yumuşak, hareketli olabilir, sıklıkla alttaki periosta yapışıktır. Nodül merkezinde fibrinoid nekroz çevreleyen fibroblastik proliferasyondan oluşur. Küçük damar vaskülitisi ile uyumlu histolojisi vardır (Sayah 2005, Cojocar 2010, Şenel 2012).

### **2.3.2.11 Kemik Tutulumu**

RA'da osteoporoz riski 2 kat artar. Periartiküler demineralizasyon RA için tipiktir. İmmobilizasyon, inflamatuvar süreç ya da steroid kullanımı etkileyebilir. (Compston 1994) RA'da jukstaartiküler kemik mineral kaybı, inflamasyonlu eklem komşu kemikte osteopeni, jeneralize aksiyel ve apendiküler osteopeni görülür. Pannus dokusunun komşu kemiğe invaze olmasıyla karakteristik kistik erozyonlar oluşur. İnflamasyonlu eklem komşu kemikte osteoklastların ve osteoid rezorptif yüzey ajanlarının birikimiyle osteopeni gelişir. İnflamasyonlu eklemlere uzak jeneralize osteopeni görülür. Romatoid sinovyumdan salgılanan sitokinler kemik rezorpsiyonun hızlandırır (Ergin 2011). RA'nın doğrudan vertebral kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (Burmester 2012).

### **2.3.2.12 Malignite**

RA'lı hastalarda malignite riski 2-3 kat artmıştır. Özellikle lenfoma açısından risk artışı belirgindir. RA'nın kendisi lenfoma için risk faktörüdür ve hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha sık görülür. Non-hodgkin lenfoma, genel popülasyona göre 2-3 kat sık görülür. En sık görülen formu, yaygın büyük B hücreli lenfomalardır. İntersitisyel fibrosiz; bronkoalveolar tip Akciğer kanseri için bir risk faktörü olabilir. RA'lı hastalarda gastrointestinal sistem kanserleri görülme sıklığı azalmıştır. Bu durum NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabilir. NSAİİ'lerin kolon poliplerini azalttığına dair kanıtlar vardır. Anti-TNF ajanları da lenfoma riskini hafifçe artırır, fakat etyolojisi bilinmemektedir (Şenel 2012, O'dell 2014).

### **2.3.2.13 Enfeksiyon**

RA'lı hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. İleri yaş, lökopeni, alkolizm ve glukokortikoidlerin kullanımı, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıkların varlığı, enfeksiyon riskini artırır (Şenel 2012).

### **2.3.2.14 Böbrek Tutulumu**

RA' nın böbrek üzerine direkt etkisi nadirdir. Daha sık görülen renal problem RA'da kullanılan ilaçların veya hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ek hastalıkların neden olduğu renal toksisitedir. RA'lı hastalarda nefropatiye neden olan birçok potansiyel neden vardır. İlaça bağlı böbrek hastalığı (NSAİİ, DMARD; altın bileşikleri, D-penisilamin, siklosporin ve metotreksat), sekonder renal amiloidoz, çeşitli tiplerde glomerülofritler(GN) bu nedenler arasında sayılabilir. Bunlar; mesengioproliferatif, Membranöz GN, Mikroskopik polianjitin neden olduğu hızlı ilerleyici GN, Ig A nefriti, Minimal değişiklik hastalığı, Fokal proliferatif GN, İntersitisyel nefrittir. En sık olarak, mezengial GN görülür. Membranöz GN, geçmişte sık kullanılan altın ve D-penisilamin tedavisi ile yakın ilişkili olabilir. Romatoid vaskülitte bağlı tutulum olabilir. RA' lı hastaların %20' sinde periferik antisitoplazmik antikorlar (p-ANCA) pozitif bulunmuştur ve gelişebilecek nefropatinin göstergesi olabilir Bu konu bölüm 2.10 Romatoid Artrit ve Renal tutulum bölümünde daha detaylı anlatılmıştır. (Karie 2008, Turesson 2011, Şenel 2012, O'dell 2014).

### **2.3.2.15 Amiloidoz**

Uzun süreli ve tedavi edilmeyen RA'lı hastalarda RA'nın komplikasyonu olarak nadir görülür, ancak hastalığın prognozunu kötü etkiler, 4 yıllık yaşam süresi yaklaşık %58' dir. (Turesson 2011) Sıklıkla nefrotik sendrom olarak bulgu verse de bazen asemptomatik seyredebilir. Aktif RA'lı hastalarda serum amiloid A protein konsantrasyonu yüksektir. Kalp, böbrek, karaciğer, dalak, bağırsaklar, cilt gibi organlar sekonder olarak tutulmuştur. Tanı biyopsi ile konur. Bu konu bölüm 2.10 Romatoid Artrit ve Renal tutulum bölümünde daha detaylı anlatılmıştır. (Şenel 2012).

### **2.3.2.16 Vaskülit**

Klinikte nadiren görülür. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, subkutan nodüller ve diğer eklem dışı tutulumlar, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları ve dolaşımdaki kriyoglobulin varlığıdır (Şenel 2012). Vaskülitli olan hastaların büyük çoğunluğunda HLA DR 4 pozitifliği vardır (Ergin 2011).

Patolojisinde; erken lezyonlarda damar duvarında fibrinoid nekrozla birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonunu gösterir. Kronik değişikliklerde ise arter duvarında fibrozis, oklüzyon ve rekanalizasyon görülür (Turesson 2011).

RA'nın klinik bulgularının çoğu küçük damar vaskülitini ile başlar, seropozitif hastaların çoğunda subklinik vaskülit bulunur. En erken bulgu küçük damar vaskülitinin oluşturduğu romatoid nodüllerdir. Küçük damar vaskülitini daha çok deriyi tutar ve tırnak yatağı infarktlarına parmak gangrenlerine, bacak ülserlerine neden olur. Küçük damar vaskülitinin bir diğer örneği distal duyusal nöropatidir (Şenel 2012).

RA'da sistemik vaskülit nadir görülür. RA'nın en korkulan komplikasyonudur. Hastalığın başlangıcıyla birlikte ortaya çıkması nadirdir, genellikle hastalığı 10 yıldan daha uzun süredir devam eden hastalarda görülür. Ancak görülmesi kötü prognoz göstergesidir, hastalığın destrüktif gidişli olacağını gösterir. (Turesson 2011).

Romatoid vaskülit visseral arterit yapabilir ve nekrotizan poliarteritis nodosayı taklit eder. Bunun sonucu olarak karın ağrısı, bağırsak infarktüsü ve gastrointestinal kanama görülebilir (Çetin 2012).

Vaskülit yüksek titreli RF, kriyoglobülinler, dolaşan immün kompleksler ve düşük kompleman seviyesi varlığı ile kombine edilir. Ayrıca bu tabloya yüksek ESH, anemi, trombositoz ve serum albumin düşüklüğü eşlik eder. Glukokortikoid dozundaki büyük dalgalanmalar veya ilacın ani olarak kesilmesi altta yatan vaskülitin alevlenmesine neden olabilir (Şenel 2012).

## **2.4 Laboratuvar Bulguları**

RA'nın erken tanısı ve tedavisi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Hastalığın tanısını koymada laboratuvar testleri yardımcıdır. Ancak rutin testler RA için sıklıkla karakteristik değildir. Halen RA tanısında altın standart olarak kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır (Gür 2012).

Belirli bazı testler RA tanısı ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için yardımcı olabilir. Prognozu belirlemek, hastalığa erken tanı koymak, hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviye ait yan etkileri belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır (Conrad 2010).

2010 yılında Amerikan/Avrupa Romatizma Cemiyetlerinin(ACR/EULAR) yayınladığı yeni sınıflama kriterleri içinde laboratuvar testlerine de yer verilmiştir (Aletaha 2010). RA tanısında laboratuvar parametreleri olan, RF, ESH, CRP ile özgünlüğü ve

hassasiyeti yüksek olan anti sitriline protein antikorlar (ACPA) önem kazanmıştır (Şenel 2012).

RA ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda öncelikle tam kan sayımı, biyokimya paneli, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, tam idrar analizi, romatoid faktör ve/veya anti-CCP antikorları istenmelidir. Bazı hastalarda sinovyal sıvı analizi de yapılabilir (Haque 2007).

#### **2.4.1 Hematoloji**

RA' da anemi %50 oranında görülür (Ergin 2011). Anemi nedeni araştırılmalıdır; hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi görülür ve normokrom normositer veya mikrositer olabilir. Özellikle hastalığın başlangıcında hafif düzeydedir. Ancak hastalık aktivitesi arttıkça anemi artar-derinleşir, hastalık kontrol altına alındığında düzelir (O'dell 2014). Nedeni demirin retikuloendotelyal sistem tarafından anormal tutulumu ve inflamasyona bağlı olarak eritropoetine cevabın yetersiz kalmasıdır (Bertero 1997).

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Demir eksikliği anemisinde serum ferritin konsantrasyonu düşüktür, kronik hastalık anemisinde ise yüksek konsantrasyondadır. Eritropoetin düzeyleri, demir eksikliğinde kronik hastalık anemisine göre daha yüksektir. Folat-B12 vitamin eksiklikleri eritrosit ortalama volümü ve hemoglobin konsantrasyonlarını arttıracığı için demir eksikliğini maskeleyebilir (Gür 2012).

RA aktif olduğunda trombositoz görülür, hastalık aktivitesi azaldığında normale döner. RA' da lökosit sayısı genellikle normal ya da hafif düzeyde artmıştır, Felty sendromu ya da ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak lökopeni görülebilir. RA'da eozinofili %5 ve üstü değerlerde ise, özellikle vaskülit olmak üzere, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül riski yüksektir (Ergin 2011).

#### **2.4.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı**

Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH) akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki artışı indirekt gösteren testtir. Fibrinojen akut faz proteinlerinden biridir, eritrositlerin aglütinasyonunu kolaylaştırır. Böylece ESH artar. Ancak fibrinojenin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle aktif enflamasyon gerilese bile ESH yüksek seyredebilir. Eritrosit şekil, sayı, büyüklüğünü etkileyen durumlarda ESH etkilenir. ESH hemoglobin düzeyiyle

ters orantılıdır. ESH yaşa bağlı değişiklikler gösterebilir, hesaplarken erkeklerde  $yaş/2$ , kadınlarda  $(yaş+10)/2$  formülü kullanılır. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez. ESH'ye ek olarak CRP'ye de bakılması çok yararlıdır (Gür 2012).

### **2.4.3 C-Reaktif Protein**

Karaciğerde sentezlenir. Yarı ömrü 18 saat kadar kısa bir süredir. İnflamasyon ile birlikte birkaç saat içinde hızla konsantrasyonu yükselir. İnflamasyon geriledikten sonra konsantrasyon hızı normale döner. Romatizmal hastalıkların takibinde akut faz cevabının direkt ölçümü olduğu için ESH'ye göre daha güvenilir bir parametredir (Gür 2012). CRP'nin sebatlı yüksek seyretmesi eklem destrüksiyonunu, eroziv hastalığı işaret eder. Bu nedenle prognostik bir parametredir. NSAİİ'ler CRP düzeyini etkilemez. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavisi sonucu düşer (Ergin 2011).

### **2.4.4 Karaciğer-Böbrek Fonksiyon Testleri**

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin bozukluğu durumunda tedavide kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. İlaçların doz ayarlamaları yapılmalıdır (Gür 2012).

### **2.4.5 Antinükleer Antikorlar**

RA'lı hastaların %20-30' unda pozitifdir, sistemik lupus eritematozus hastalarında ANA pozitifliği daha sıktır. RA'lı hastalarla, ekstraartiküler tutulumu ve RF yüksek titrelerde pozitif olanlarda daha yaygındır (Paulus 2002).

### **2.4.6 Anti ds-DNA**

Antikorlar negatiftir (Ergin 2011).

### **2.4.7 Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA)**

RA hastaların 1/3' ünde bu antikorlar pozitifdir. Uzun süreli ve aktif hastalıklarda, renal patolojili olgularda ve Felty sendromunda ANCA pozitifdir (Ergin 2011).

#### **2.4.8 Romatoid Faktör**

RA hastaların %75-80'inde pozitifdir, %15' inde ise hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. Erken RA'lı hastalarda sadece %50' sinde RF pozitifdir. RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 arasında değişir, spesifitesi ise %80-90 arasındadır (Colglazier 2005). Yani serumda RF pozitifliği RA tanısı koydurmaz. Klinik bulguların eşlik ettiği RF pozitifliği önem taşır (Gür 2012).

RF, hastanın Ig G antikorlarının Fc kısmına karşı geliştirdiği antikorlardır. Belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem lateks agglütinasyon yöntemidir, Ig M tipi RF ölçülür. Ancak RF'nin Ig G ve Ig A yapısında da olabilir, ancak yeni kriterlerde ve güncel laboratuvarlarda Ig M tipi kullanılmaktadır. Genellikle 1:80 (60 IU) üstü titreler pozitif olarak yorumlanır, RA'lı hastaların kanında da eklem sıvısında da saptanabilir (Ergin 2011, Gür 2012, Şenel 2012).

RF' nin yüksek titrede pozitif olması bazı çalışmalarda ekstraartiküler tutulum, hastalık aktivitesi, romatoid nodül ve vaskülit ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir (Gür 2012). Ayrıca RF pozitifliği RA'dan başka birçok hastalıkta, hatta %1-4 oranında; genç sağlıklı popülasyonda ve RA olmayan ileri yaşlı bireylerde görülebilir. RA dışında RF' nin pozitif olduğu durumlar; kronik enfeksiyonlar, maligniteler, Sjögren sendromu (%60-80), sistemik lupus eritematozus, viral hepatitler, bakteriyel endokardit, tüberküloz, sitomegalovirüs enfeksiyonları, İmmun Yetmezlik Virüs (HIV) enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları (pulmoner fibröz, sarkoidoz, astım), disproteinemiler (myelom, makroglobulinemi), inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı aşı uygulamalarıdır. (Gür 2012, O'dell 2014).

RF, RA'nın erken dönemlerinde saptanmayabilir. İnaktif vakalar, kortikosteroid ve hastalık modifiye edici ilaç tedavisi alan hastalarda titresi düşebilir, hatta negatifleşebilir (Gür 2012).

#### **2.4.9 Anti-Siklik Sitrülenmiş Peptid (Anti-CCP)**

RA patogenezinde sitrülenmiş peptidler ve otoantikorların rolleri halen belli değildir. Sağlıklı erişkinlerde ACPA pozitifliğinin ilerleyen zamanda RA gelişim riski ile ilişkili

bulunmuştur. Erken tanı, ayırıcı tanı, prognoz hakkında bilgi verir. ACPA pozitifliği olan RA hastalarında, ciddi yapısal hasar, radyolojik progresyon ve kötü tedaviye yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (Ergin 2011, Şenel 2012).

## **2.5 Görüntüleme**

Görüntüleme yöntemlerinin, eklem bozukluğu olan hastaların tanı ve takiplerinde önemli bir rolü vardır. Özellikle spesifik görüntüleme bulguları tanının daha erken ve doğru bir şekilde konulmasına yardımcı olur (Learch 2011). RA'da hastalığın tanısı, prognozu, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. En sık kullanılan yöntem konvansiyonel radyografilerdir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde görülen sinovit, preeroziv değişiklikler ya da küçük erozyonlar görülemeyebilir. Son yıllarda MRG USG gibi görüntüleme yöntemleriyle hastalığa erken evrede tanı koymak mümkündür (Tıkız 2012).

RA'da spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur. Lezyonların özellikle belli eklemlerde görülmesi, laboratuvar ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olur. En güvenilir parametre RA için çok karakteristik ve tipik olan eklem tutulum paternidir. Tanı için öncelikle semptomatik eklemler ve RA'da tipik olarak tutulan eklemlerin; el bileği, el eklemleri, ayak görüntülenmesi gerekir (Tıkız 2012).

Radyolojik incelemeler konvansiyonel radyografi ile başlanmalıdır, gereklilik halinde diğer yöntemler kullanılmalıdır.

### **Kullanılan Yöntemler:**

- 1) Konvansiyonel Radyografi (Direkt Radyografi)
- 2) Ultrasonografi(USG)
- 3) Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)
- 4) Gerekli Seçilmiş Olgularda Artrografi ve Bilgisayarlı Tomografi(BT)
- 5) Kemik Sintigrafisi (Ergin 2011)

#### **1) Konvansiyonel radyografi**

RA değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir, ucuzdur, kolayca uygulanabilir, eklem hastalıklarının görüntülenmesinde bu yöntem ile başlanmalıdır (Learch 2011).

Ancak erken inflamatuvar değişikliklerin belirlenmesinde yetersiz kalabilir. Konvansiyonel grafilerde yumuşak doku şişliği, jukstaartiküler osteopeni, erozyonlar, eklem aralığında daralma, subluksasyonlar görülebilir. Konvansiyonel radyografide inflamatuvar bir olayın varlığını, yumuşak doku şişliği ve jukstaartiküler osteopeni destekler (Ergin 2011).

RA'da **eller ve el bilekleri** sık tutulur. RA' nın erken döneminde radyografiler genellikle normaldir, ancak bu dönemde erozyonlar görülüyor ise hastalığın prognozunun kötü olacağını gösterir (O'Dell 2014). Sinovit, eklem effüzyonuna bağlı yumuşak doku şişliği, periartiküler ödem en erken radyolojik değişimlerdir, erozyonlar erken dönemde 2. MKF eklem düzeyinde ulnar stiloid, psiform ve triquetrum civarında izlenir (Learch 2011). Eklem aralığında daralma, marjinal erozyonların ilerlemesiyle oluşan subkondral erozyonlar, subluksasyonlar, yaygın osteopeni ileri dönemlerde görülür (Ergin 2011).

RA'lı hastaların %80-90' nında **ayak** eklem tutulumu görülmüştür (Ergin 2011). Erozyonun ilk görüldüğü kısım, lateral 5. metatars başıdır. Birinci interfalangeal eklem medial yüzü de erken dönemde etkilenir. Erozyonların değerlendirilmesinde posterior-anterior görünümle ile değerlendirme en iyidir (Learch 2011).

**Diz** eklem tutulumu %80 hastada görülmüştür, dizde medial, lateral, patellofemoral kompartmanda uniform daralma ve çıplak alan erozyonları görülür. Ligamentöz gevşeme nedeniyle dizde varus ve valgus deformiteleri görülebilir. Hastalığın ileri döneminde sekonder osteoartrite bağlı olarak osteofitler görülebilir (Learch 2011).

**Kalça** eklemi tutulumu %50 hastada görülür. Eroziv değişiklikler öncelikle femur başının kondroosseöz bileşkesinde görülür Kartilaj tamamen kaybolduğunda femur başı asetabulumu aşındırır ve asetabuler protrüzyon görülür. Romatoid pelviste bilateral kalça eklemi tutulumu, osteoporoz ve asetabuler protrüzyon tipik olarak görülür. Ayrıca kortikosteroid kullanımı olan hastalarda osteonekroz görülebilir (Ergin 2011).

RA'lı hastaların yarısından fazlasında servikal omurgada tutulum görülür. En sık karşılaşılan atlantoaksiyel subluksasyondur. Odontoid çıkıntı ağzı açık ön-arka ve fleksiyonda lateral grafi ile değerlendirilir (Ergin 2011, Learch 2011).

## 2) Ultrasonografi:

El, ayak diz gibi yüzeyel eklemlerin değerlendirilmesinde kullanılır. Eklem içi effüzyonu, sinovyal hipertrofi ve vaskülitteyi, sinovyal kistler ve erozyonları, bursa, tendon kılıfları ve entezal bölgelerin inflamasyonu değerlendirilebilir (Farrant 2007). Noninvaziv olması,

klirikte değerlendirilebilmesi, pek çok eklemin aynı anda değerlendirilebilmesi, sinovit ve erozyonları özellikle metakarpofalengeal, proksimal interfalangeal ve ayaklarda metatarsofalengeal eklemlerdeki erozyonları direkt grafiye göre 7 kat fazla saptanabilmesi avantajlarıdır (Resnick 2005, Ergin 2011). Ayrıca eklem aspirasyonları, eklem içi injeksiyonları, tendon kılıfı enjeksiyonlarında rehber olarak kullanılabilir. Ancak kullanıcının tecrübesine bağlıdır, ileride oluşabilecek erozyonların en güçlü prediktörü olan kemik iliği demini göstermesi bakımından MRG, USG' den üstün bulunmuştur. Kalça omurga gibi derin yerleşimli ya da el bileği gibi kompleks anatomisi olan yerlerde yeterli görüntü alınamaz (Tıkız 2012).

USG çeşitli klinik çalışmalarda da kullanılmıştır, ancak patolojik bulguların standart bir tanımı olmaması çalışmalar arası karşılaştırma yapmada zorluklara neden olmuştur. 2005 yılında OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) US grubu, inflamatuvar artritdeki sık karşılaşılan patolojik lezyonların US tanımlamalarını yayınlamışlardır (zkan 2012).

### **3) Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

RA'nın erken evrelerinde inflamatuvar yumuşak doku değişikliklerini ve kemik değişikliklerini daha duyarlı şekilde gösterir. Sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır. RA' da görülebilen bursit, kemiğin iskemik nekrozu, romatoid noduller, karpal tünel sendromu, diğer tuzak nöropatiler, sinovyal kist oluşumu, tenosinovitler, tendon kopmaları, yetersizlik kırıkları da iyi bir şekilde değerlendirilebilir. Kalça, omurga gibi derin bölgelerde USG' ye göre daha avantajlıdır, diz gibi yüzeyel eklemlerde ise USG ile eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (Resnick 2005).

### **4) Gereklisi Seçilmiş Olgularda Artrografi ve Bilgisayarlı Tomografi(BT)**

Artroskopi; intraartiküler yapıları, eklem kapsülünü ve komşu ligamentlerini değerlendirmek için geçmişte kullanılan bir yöntemdir. RA hastalarının değerlendirilmesinde nadiren kullanılmaktadır. Günümüzde US ve MRG yerini almıştır (Learch 2011).

Bilgisayarlı tomografi; Kas, ligament ve eklem yapılarının görüntülenmesi sınırlıdır. Osseöz yapıların değerlendirilmesinde kullanılır, eldeki erozyonları belirlemede MRG' den daha hassastır (Learch 2011). RA'da servikal ve pelvik bölgenin

değerlendirilmesinde kullanılır. Servikal bölgede subluksasyonların değerlendirilmesinde, femur başının iskemik nekrozu ve protrüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak femur başının iskemik nekrozunda erken evrelerde MR, BT'den üstündür (Resnick 2005).

### **5) Kemik Sintigrafisi:**

Kemik veya eklem seçici radyofarmasötik ajanlar kullanılarak yapılır, erken RA'da inflamasyonu, tutulan eklemlerin yaygınlığının, hastalığın aktivitesini gösterir. Sintigrafik bulgunun negatif olması inflamasyonlu bir eklem varlığını dışlatır. Ancak elde edilen sonuçlar RA'ya spesifik değildir (Tıkız 2012).

## **2.6 Tanı**

RA'nın spesifik bir bulgusu, laboratuvar testi yoktur. Klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri değerlendirilerek tanı konur. Erken tanı ve tedavi, hastalığın ilerlemesini, eklemlerde deformite bırakmasını önlemek için önemlidir. Erken belirtiler, dışlanması gereken diğer pek çok durumla benzerlik gösterebilir. Bu yüzden erken RA tanısı için dikkatli bir şekilde anamnez alınmalı, fizik muayene (FM) yapılmalıdır. Sabah tutukluğu, el ve ayaklarda şişlik, simetrik eklem ağrısı olan hastalarda RF ve anti-CCP pozitifse RA düşünülmelidir (Richard 2011). Genellikle periferik küçük eklemler tutulur, eklemlerde kızarıklık görülmez. Sabah tutukluğu 30 dakikadan uzundur. Hastalarda güçsüzlük, kilo kaybı, düşük dereceli ateş eşlik edebilir.

FM'de hassas, şiş eklemler, sinovit, eklem hareket kısıtlılığı, deformite varlığı değerlendirilmelidir. Tenosinovit, bursit, karpal tünel sendromu ve ekstraartiküler tutulum tesbit edilebilir. Laboratuvar tetkiklerinden RF ve anti-CCP istenir. Ancak hastaların %50'sinde başlangıçta bu testler negatif olabilir. RF hastalık gelişmeden yıllar önce pozitifleşebilir, erken hastalıkta negatif olabilir, ayrıca pek çok hastalıkta da yanlış pozitif olabilir. RA tanılı hastaların %80'inde pozitifdir (Burmester 2012, Venables 2012). Anti-CCP semptomların başlangıcından 10-14 yıl önce pozitifleşebilir, RA'nın erken tanısında önemli bir gelişmedir. Erken RA'da %60, ilerlemiş RA'da %77 pozitif olabilir. İkisinden birinin pozitif olması RA için sensitiftir, ancak ikisinin birden pozitif olması spesifiktir. RF ve anti-CCP'nin pozitifliği %97 spesifite gösterir (Şenel 2012).

RA'da CRP ve ESH düzeyleri yüksektir. RA ayırıcı tanı ve takibinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri tam idrar tahlili, ürik asit ve

ANA titresi bakılmalıdır. RA'da el ayak direkt grafilerinde karakteristik erozyonlar saptanabilir. Radyografilerde görülemeyen sinovit ve erozyonlar manyetik rezonans ile değerlendirilebilir (Çetin 2012).

1987 yılı ACR ve 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri tanı için kullanılmaktadır. 1987 ACR kriterleri polikliniklere başvuran hastaların verilerinden geliştirilmiştir. Aktif, tanısı konmuş RA'yı diğer inflamatuvar artritlerden ayırmakta çok etkilidir. Erken RA'da eklem erozyonları ve romatoid nodüller görülmeyebilir. Erken hastalık döneminde yetersiz olması nedeniyle 2010 ACR /EULAR sınıflandırma kriterleri erken romatoid artrit tanısının konulması için geliştirilmiştir. Ancak SLE, Sjögren hastalığı, mikst konnektif doku hastalığı, psöriatik artrit, kristal artritleri gibi hastalıklar da bu sınıflandırma kriterlerini karşılayabilir (MacGregor 2011, Çetin 2012).

RA çeşitli eklemlere özgü şikayetlerle, bursit tenosinovit gibi eklem dışı bulgularla, ekstraartiküler bulgularla veya yorgunluk halsizlik gibi genel semptomlarla başlayabilir. En sık başlangıç şekli kademeli-sinsi başlangıçtır. Kademeli-sinsi başlangıçta hastalar sabah tutukluğundan, ellerini yumruk yapma ve kavramada güçlük çekmekten yakınır. Şikayetler yaklaşık 1 ay gibi bir süre öncesinde başlar. Yavaş, monoartiküler başlangıç; omuz, diz gibi büyük eklemlerden başlar, zamanla el bileği el eklemleri ayak bileği gibi eklemlerde etkilenir. Ani-akut poliartrit; daha nadir görülür, birçok eklemlerde yoğun eklem ağrısı, şişlik, eklem hareket kısıtlılığı gibi bulgular görülür. Akut monoartrit; nadir olarak görülür, septik artrit, gut, psödogut artrit ayırıcı tanıda düşünülür, sinovyal sıvı analizi ile tanı konabilir. Lokal eklem dışı bulgular; bursit, tenosinovit gibi bulgularla başlayabilir (Jr Brasington 2011).

## **2.7 Ayırıcı Tanı**

RA tanısı koymadan önce birçok hastalık ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

### **2.7.1 Diffüz Konnektif Doku Hastalıkları**

Sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma, dermatomyozit, polimiyozit, mikst konnektif doku hastalığı vaskülitler hafif sistemik bulgular ve PİF ve MKF eklemlerinin poliartriti ile başlayabilirler, spesifik antikolar ayırıcı tanıda kullanılabilir (Ergin 2011).

### **2.7.2 Sistemik Lupus Eritamatozus**

SLE, sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık en sık 15-45 yaş arasında, doğurganlık yaşlarındaki bayanlarda sık görülür; K/E oranı 8/1' dir. SLE'li hastalarda çoğunlukla eroziv seyretmeyen simetrik el ve ayak küçük eklemleri tutulur. Çok nadir olarak eroziv tutulum görülebilir, bunlar jaccoud artropatisi ve ulnar deviasyondur. SLE, akciğer, böbrek, kalp, cildi etkileyen sistemik bir hastalıktır. Cilt lezyonları hastalığa özgüdür. Trombositopeni, lökopeni görülebilir. SLE tanısında ANA, anti dsDNA önemli serolojik testlerdir. ANA, SLE hastalarının %98' inde pozitifdir. Klinik ve serolojik olarak RA ile benzerlik gösterir. Bu nedenle artiküler tutulum ile seyreden SLE'li bir hasta RA ile kolayca karıştırılabilir (Göğüş 2011, Şenel 2012).

### **2.7.3 Gut**

Gut hastalığı; serum ürat konsantrasyonlarının arttığı, sinovyal sıvıda ve lökositlerde monosodyum ürat(MSÜ) kristallerinin gösterilebildiği, akut tekrarlayıcı artrit ataklarına neden olur. Eklem ve çevresinde deformitelere neden olabilen MSÜ kristallerinin birikmesiyle oluşan tofuslar görülür. Poliartiküler tutulumlu gut, kronik tofuslu gut şiddetli nodüler RA ile karışabilir. Radyolojik bulgular karışır. RA'nın subkortikal erozyonları küçük tofusleri taklit edebilir. Kesin tanı için doku biyopsisi yardımcı olur (Ergin 2011, Süldür 2011).

### **2.7.4 Psödogut -Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Artropatisi**

Kristal artropatisidir, kalsiyum pirofosfat kristalleri eklem veya çevresinde birikir ve kalsifiye olur. İleri yaşta, ancak nadiren görülür. Kadın-erkek tutulum oranı aynıdır, ancak bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğü ve ailesel yatkınlık görüldüğü bildirilmiştir. %5 olguda kronik poliartrit ve subkondral proliferatif kemik erozyonları görülür. Radyolojik olarak trianguler ligaman kalsifikasyonu tipiktir. Kesin tanı sinovyal sıvı analizi ve tipik kristallerin görülmesiyle konur (Ergin 2011, Süldür 2011).

### **2.7.5 İnfeksiyöz artritler**

Viral enfeksiyonlarda özellikle akut Hepatit B, Eritrovirus (Parvovirus B19), Rubella (enfeksiyon ve aşılama) ve Ebstein-Barr virus enfeksiyonlarında eklem tutulumu görülebilir, özellikle 2-4 hafta içinde, akut poliartrit gibi RA ile karışabilen bulgular görülebilir. Bu hastalıklar döküntü, hafif ateş gibi bulguları ve sınırlı doğal seyirleri ile RA'dan ayırt edilebilir (Şenel 2012).

Parvovirus B19 enfeksiyonu beşinci hastalık olarak bilinir. Çocuklarda ateş yüksekliği, yüzde kırmızı döküntü, “kızarmış yanak raşı” ve sonrasında gelişen simetrik inflamatuvar poliartrit ile karakterizedir. Artritin başlamasından 2-6 hafta içinde viruse karşı oluşan Ig M antikoru pozitifleşir. Hastalık genellikle 2 ay içinde kendiliğinden iyileşir.

Kızamıkçık enfeksiyonu ya da immunizasyondan sonra özellikle erişkinlerde küçük el eklemlerinde artrit olabilir. Genellikle birkaç haftada kendiliğinden iyileşir.

Viral hepatitlerde artrit görülebilir. Özellikle hepatit C ile enfekte olanlarda sıklıkla poliartraljiye daha az olarak poliartrite neden olur, eklem dağılımı ve serum romatoid faktör varlığı RA'ya benzer (Richard 2011).

İmmün Yetersizlik Virusu(HIV), poliartrite neden olabilir. EBV ve adenovirus simetrik poliartrit nedeni olabilir (Ergin 2011).

### **2.7.6 Polimiyalji Romatika**

Özellikle 50 yaş ve üzerinde görülür. Tipik olarak omuz ve kalça kuşağı kaslarını etkiler, kas gücünde gerçek bir kayıp yoktur. Ağrı nedeniyle kullanmama söz konusudur. Akut faz reaktanlarında yükselme izlenir. Kas enzimleri, elektromiyografik çalışmalar ve kas biyopsisi normaldir. Romatoid faktör pozitifliği sağlıklı yaşlı popülasyon oranına benzerdir. El ve ayaklardaki eklemleri tutmaz, eroziv hastalık görülmez. Seronegatif geç başlangıçlı RA'dan ayırımı zor olabilir. Kortikosteroidlere dramatik yanıt alınması hastalığın patognomonik özelliğidir (Bütün 2011, Şenel 2012).

### **2.7.7 Osteoartrit**

Osteoartrit, yaşla birlikte artar. Eklem kıkırdağının fokal kaybıyla birlikte subkondral bölge ve eklem kenarlarında meydana gelen kemik değişikliklerinin izlendiği dejeneratif bir

eklem hastalığıdır. Eklem ağrısı, sabahları 30 dakikadan az süren tutukluk, krepitasyon, ileri dönemlerde deformite görülebilir.

DIF eklemlerin primer OA'i 50 yaş üstü kadınlarda görülür, otozomal dominant geçişlidir. Heberden nodulleri oluşur. PIF eklem osteoartriti, en fazla postmenopozal kadınlarda görülür. Sıklıkla ailesel özellik gösterir. Bouchard nodülleri olarak adlandırılır. Eroziv OA, 45-55 yaşları arasında kadınlarda, 6. dekattan sonra erkeklerde görülür. Aniden ortaya çıkan elde interfalangeal eklemlerde ağrı, şişlik, eritem, ısı artışı ile karakterizedir. Ailesel yatkınlık vardır. En sık 2. ve 3. parmaktaki DIF eklemler, simetrik olarak tutulur. Radyolojik incelemelerde eklem aralığında daralma, düzensizlik, eklem yüzeyinde ve kenarında erozyonlar saptanır. Laboratuvar incelemelerinde hafif akut faz reaktanları yüksekliği izlenir, RF ve ANA negatiftir (Bütün 2011, Ergin 2011).

### **2.7.8 Sarkoidoz**

Akut dönemde, alt ekstremitelerin periartiküler tutulumu, Eritema nodozum, hiler adenopati, görülebilir. RF+ olması yanıltıcı olabilir. Ancak eklem erozyonları, proliferatif sinovit görülmez (Ergin 2011).

### **2.7.9 Spondiloartritler**

RA'nın erken tutulumlarında spondiloartropatilerin erken evrelerinden ayırt etmek zor olabilir, dikkatli alınan anamnez ve fizik muayene ile bu hastalıkların raş, oral ülserler, entezit, tırnak değişiklikleri, daktilit, üretrit, diyare gibi ilişkili klinik özellikleri değerlendirilmelidir. Spondiloartritler ortak genetik, epidemiyolojik klinik bulgu ve belirtileri içeren radyolojik, başta sakroiliak eklem ve vertebral kolon olmak üzere birçok periferik eklemleri tutabilen, eklem dışı organ tutulumunun da görüldüğü entezitlerle karakterize bir hastalık grubudur. Spondiloartrit grubunda Ankilozan Spondilit, Psöriatik Artrit, İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, Reiter Sendromu, Reaktif Artrit ve Andiferansiye Spondiloartrit bulunur (Ergin 2011, Özgül 2011).

Periferik eklem tutulumunun ön planda olduğu ve bel ağrısı şikayeti az olan hastalara, Ankilozan Spondilit(AS) tanısı yerine yanlışlıkla RA tanısı konulabilir. Ancak bazen RA-AS birlikteliği görülebilir.

Reiter sendromunda; üretrit, servisit veya diyare ile birlikte 1 aydan fazla süren periferik artrit görülmesidir. Sosis parmak ve entezopatilerin varlığı tanı koymaya yardımcı olur.

Psöriasisde cilt döküntüleri varlığında tanı koymak kolaydır; ancak, döküntüler ortaya çıkmadan simetrik poliartrit şeklinde seyredebilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı; PIF, bilek, diz, ayak bileği, dirsek tutulumu sıktır, ancak simetrik tutulum göstermez, erozyon görülmez (Ergin 2011).

#### **2.7.10 Multisentrik Retikülohistiyositoz:**

RA ile karışabilen, çok nadir görülen bir hastalıktır. Multinükleer lipid yüklü histiyositler el küçük eklemlerde şişliğe neden olur, radyografilerde karakteristik eroziv değişiklikler görülür. Bazı hastaların tırnaklarının etrafında tipik inci dizisi görünümü izlenebilir (Richard 2011).

#### **2.7.11 Oral Kontraseptif Kullanımı**

Artralji, miyalji, sabah tutukluğu ve bazen poliartriküler sinovitle seyreder. Oral kontraseptif kullanan (östrojen ve progesteron) genellikle 20'li yaşlardaki kadınlarda ortaya çıkar. Sıklıkla ANA pozitifdir. RF pozitif olabilir. Semptomlar ilacın kesilmesi ile düzelir (Şenel 2012).

#### **2.7.12 Akut Tekrarlayan Simetrik Seronegatif Sinovit ve Periferik Ödem (Remitting**

**Seronegatif Simetrik Sinovit-RS3PE)**

Genellikle ileri yaş erkeklerde görülür. El dorsumunda, bileklerde, ayaklarda, ani başlangıçlı gode bırakan ödem görülür. Sabah tutukluğu, ateş, yorgunluk gibi şikayetler de görülebilir. RF genellikle negatiftir. Kemik erozyonu görülmez, geç başlangıçlı seronegatif hastalık ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Düşük doz kortikosteroidlere iyi yanıt verir. Ayırıcı tanıda paraneoplastik sendromlar akla getirilmelidir (Ergin 2011).

### **2.7.13 Hipotiroidi**

RA ile karışabilen dizler, el bilekleri, eller ve ayakların sıklıkla tutulduğu, sinovyal effüzyonlar ve sinovyal kalınlaşma tanımlanmıştır. Eklem sıvısı inflamatuvar değildir. CRP normaldir (Şenel 2012).

### **2.7.14 Palindromik Romatizma**

RA ile karışabilen bir hastalıktır. Semptomlar aniden oluşur. Birkaç gün süren RA' ya benzer şekilde ani ateşli poliartrit atakları geçirir ve aynı hızla kendiliğinden geriler. Zamanla atakların süresi uzar ve semptomsuz aralıklar kısalır (Richard 2011).

### **2.7.15 Erişkin Still Hastalığı**

Nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle 16-35 yaş arasında görülür, görülme oranı kadın/erkek 60/40'dır. Etiyolojide enfeksiyon gibi çevresel faktörler ile genetik faktörler suçlanır. Hastalığın tipik başlangıcı 39 dereceyi aşan yüksek ateştir. Stil döküntüsü olarak adlandırılan somon rengi makülopapüler erüpsiyonlar ile karakterizedir. Sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde görülür. Artrit en sık dizler, el bilekleri ve ayak bileklerinde görülür. Tenosinovit erken dönemde yaygın olarak görülür. Retiküloendotelial sistem tutulumu nedeniyle, lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali görülebilir. Akut faz reaktanları yüksektir. Ferritin düzeyi 1000'in üstündedir. RF ve ANA negatiftir. Tedavisinde NSAİİ, sistemik kortikosteroidler, metotreksat kullanılmaktadır (Gürer 2012).

### **2.7.16 Malignite**

Non-Hodgkin lenfoma, seronegatif hastalık bulgularıyla, çocukta akut lenfoblastik lösemi poliartritle başlayabilir (Ergin 2011).

## **2.8 Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri**

### **2.8.1 Hastalık Aktivite Ölçekleri**

RA'nın klinik çalışmalarda ve günlük yaşam takibinde kullanılan hastalık aktivite ölçekleri vardır. ACR RA Hastalık Aktivitesi Ölçüm Çalışma Grubu, hastaların takibinde birleşik

indekslerin kullanımını önermektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılan; hastalık aktivite skoru (Diseases Activity Score) DAS ve DAS28, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (Simplified Diseases Activity Index, SDAI), klinik aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index, CDAI), hasta indeks verisinin rutin değerlendirilmesi (Routine Assessment of Patient Index Data, RAPID3)'dir.

DAS'ın 4 bileşeni vardır, birinci bileşeni Ritchie eklem indeksidir. 53 eklemden oluşan eklem hassasiyeti değerlendirilir. İkinci bileşeni 44 eklemde şişlik yönünden değerlendirilmesidir. Üçüncü bileşeni 100 mm üzerinden görsel analog skala üzerinde hasta tarafından yapılan genel sağlık değerlendirmesidir. Dördüncü bileşeni ise eritrosit sedimentasyon hızı ya da CRP (mg/dl) ölçümüdür. Hesap makinesi gerektirmesinden dolayı klinik çalışmalarda tercih edilir.

DAS28'in, 4 bileşeni vardır; 28 eklem üzerinde değerlendirme yapılır; hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı bulunur. Görsel analog skala üzerinde 0-100 mm üzerinde hasta tarafından global değerlendirme yapılır. Akut faz yanıtı; CRP ya da ESH değerlendirmeye alınarak hesaplanır. Hem gündelik pratikte hem de klinik çalışmalarda kullanılabilir.

SDAI; DAS28'den farklı olarak doktor global değerlendirmesini de içermesinden dolayı beş bileşeni vardır. Beş bileşenin toplanması ile hesaplanır.

CDAI; SDAI'den farklı CRP değerini içermemesidir. Diğer indeksler ile karşılaştırıldığında hesap makinesi gerektirmez, laboratuvar sonuçlarının beklenmesine gerek yoktur. Dört bileşenin aritmetik toplanması ile hesaplanır.

RAPID 3, diğer aktivite ölçeklerinden farklı olarak sadece hasta ifadesine dayalıdır. Üç bileşeni vardır. Fiziksel fonksiyon, ağrı ve hasta global değerlendirmesidir. Poliklinik şartlarında kullanımı kolaydır.

Hastalık aktivite ölçeklerinin, remisyon, düşük, orta ve şiddetli hastalık değerleri tablo 1'de görülmektedir.

*Tablo 1: Hastalık Aktivite Ölçekleri*

ÖLÇEK	SKALA	REMİSYON	DÜŞÜK	ORTA	ŞİDDETLİ
RAPID3	0-10	0-1,0	>1,0-2,0	>2,0-4,0	>4,0-10
CDAI	0-76	≤2,8	>2,8-10,0	>10,0-22	>22,0

<b>DAS28</b>	0-9,4	<2,6	$\geq 2,6$ -<3,2	$\geq 3,2$ - $\leq 5,1$	>5,1
<b>(ESH&amp;CRP)</b>					
<b>SDAI</b>	0-86	$\leq 3,3$	$> 3,3$ - $\leq 11,0$	$> 11,0$ - $\leq 26$	>26

Diğer bir ölçek olan sağlık değerlendirme anketi-özürlülük indeksi (Health Assessment Questionnaire-Disability Index-HAQ-DI)dir. Bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığı değerlendirilmesinde, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan ölçektir.

### 2.8.2 Yanıt ölçekleri:

Hastalık aktivitesinde zaman içinde görülen değişimin değerlendirilmesini sağlar.

#### *EULAR yanıt kriterleri:*

Hastanın o andaki hastalık aktivitesinin (DAS veya DAS 28) ve tedavi sonrasında bazale göre değişimi değerlendirmeye alınarak, yanıtın kategorize edilmesini sağlar. Bir hastada yanıtın iyi olarak değerlendirilebilmesi için DAS 28 de bazale göre anlamlı düzeyde iyileşme olması ( $>1.2$ ) ve ulaşılan hastalık aktivitesinin düşük olması gerekmektedir. ( $\leq 3,2$ )

#### *ACR yanıt kriterleri:*

Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta global değerlendirmesi, doktor global değerlendirmesi, ağrı, fiziksel fonksiyon ve akut faz reaktanları (CRP ve ESH) 7 temel ölçüm yöntemidir. ACR20' de bazal ölçümlere kıyasla hassas ve şiş eklem sayısına ek olarak geriye kalan 5 ölçümün en az 3 tanesinde %20 azalma olmasıdır. ACR 50 ve ACR 70 yanıtı, aynı yöntemle %50 ve %70'lik düzelmeyi temsil eder (Şimşek).

## 2.9 Tedavi

RA kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde eklemlerde deforme olmaya neden olabilir. Hastalığın özellikle ilk yıllarda hasar riski yüksektir. Bu nedenle erken tanı konulması, tedavinin geciktirilmemesi önemlidir. RA için standart bir

tedavi yoktur. Hastalığın her hastada, hatta aynı hastada bile değişiklik göstermesi nedeniyle, hastanın değerlendirilerek, tedavinin kişisel olarak planlanması gereklidir. Aktif hastalık bulgularının değerlendirilerek, objektif aktivite parametrelerini kullanarak, eklem tutulumları ve ekstraartiküler tutulumları değerlendirilerek tedavi planlanır. Tedavinin primer amacı mümkün olduğunca erken remisyon sağlamak, yaşam kalitesini artırmaktır. RA' da her hastada remisyonun sağlanamaması nedeniyle yeni tedavi arayışları sürmektedir. Son 20 yılda tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler RA gelişiminde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasını sağlayan çalışmalar sonucunda bulunmuştur (Ardıçoğlu 2012).

Tedavi içinde farmakolojik tedaviler, nonfarmakolojik tedaviler ve gereken durumlarda cerrahi tedaviler yer alır. Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi birlikte yürütülmelidir.

RA tedavisi planlanırken; hastalık süresi, hastalık aktivitesi, hastalığa eşlik eden faktörler değerlendirilmelidir (Onat 2012). Hastalık süresi; erken RA ilk 6 ay, orta derecede erken RA 6-24 ay, uzun dönem hastalık 24 aydan uzun süreli hastalık olarak sınıflandırılır. Hastalık derecesi hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılır. Başlangıç veya almakta olduğu tedaviye 6 aydan uzun süre cevap vermeyen hastalar devamlı aktif (persistan) kabul edilmelidir. Kötü prognoz özellikleri sorgulanmalıdır. Bunlar; fonksiyonel kısıtlılık, RF ve/veya anti-CCP pozitifliği, radyolojik olarak gösterilen kemik erozyonları, çok sayıda eklem tutulumu, ekstraartiküler tutulum varlığı, HLA DR4 haplotip varlığıdır (Saag 2008, Smolen 2010, Onat 2012).

Bulgular yeterliyse, RA tanısından emin olunduysa, tedaviye vakit kaybedilmeden başlanmalıdır. İlk yıl kısa aralıklarla takip edilmeli, hastanın tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkisi, etkisizlikleri izlenmelidir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alınmıyorsa ilaç değişimine gidilmelidir. Hastalarda gereksiz steroid kullanımından kaçınılmalıdır (Onat 2012).

### **2.9.1 Hasta Eğitimi**

Hastalığın tanısı konduktan sonra tedavinin ilk adımı hastanın bilgilendirilmesidir. Hastalığı hakkında bilgi verme, düzenli takibin önemi, tedavisi hakkında bilgilendirme tedavi başarısını artırır. Hastalığın kronik bir hastalık olması nedeniyle sosyal desteğe

ihtiyacı artmıştır. Hem RA hem de kullanılan ilaçların neden olabildiği osteoporoz, obeziteye, kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemiye yönelik beslenme hakkında bilgi verilmelidir. Hastaların ideal kiloda olmaları önerilmelidir (Ardıçoğlu 2012, Onat 2012).

### **2.9.2 Nonfarmakoloji Tedavi**

Farmakolojik tedaviye yardımcıdır, kas gücünün korunması, deformitelerin önlenmesi, fonksiyonelliğin korunmasına yardımcı olur (Ergin 2011).

#### *Egzersiz:*

Hastalığın aktivitesine göre planlanır, aktif tutulumlu eklem istirahate alınmak için uygun pozisyonda atellenebilir. Ancak aşırı hareketsizlik ile eklem hareket açıklığı kısıtlanabilir, etrafında yer alan kaslar atrofiye uğrayabilir. Hastalara eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmelidir. Günde 2 kez 2-4 tekrarlı pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılır. Soğuk uygulanabilir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındığında yüzeysel ısıtıcılar kullanılabilir. Aktif-yardımlı egzersizler yapılabilir, hafif germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılır (Ergin 2011, Ardıçoğlu 2012, Onat 2012).

#### *İş uğraşı tedavisi:*

Hastanın el fonksiyonlarını geliştirmeye, günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının en iyi şekilde kullanabilmesi amaçlanır. Gerekli durumlarda adaptif cihaz kullanımı gösterilir (Ergin 2011, Ardıçoğlu 2012, Onat 2012).

#### *Hidroterapi-Balneoterapi:*

Yaygın kontraktürleri olan hastalarda, eklem hareketlerini kolaylaştırır, ancak hastanın remisyon kriterlerini karşılaması, en az 3 ay süreyle inaktif evrede olması halinde önerilir (Ergin 2011).

### **2.9.3 Farmakolojik Tedavi**

RA'da ilaç tedavisi 4 temel grupta toplanabilir;

1. Ağrı Kesiciler ve Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar

## 2.Kortikosteroidler

3. Biyolojik dışı DMARD'lerden günümüzde temel olarak 4 tanesi öne çıkmaktadır:

- A. Metotreksat (MTX)
- B. Sulfasalazin (SSZ)
- C. Hidroksiklokin (HQ)
- D. Leflunomid (LEF)

4. Biyolojik DMARD'lar:

- a. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-Tnf  $\alpha$ ) (İnfliksımab, Adalimumab, Etanersept, Golimumab, Sertolizumab pegol)
- b. CTLA4-Ig (Abatacept)
- c. Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (Rituksımab)
- d. IL-1 inhibitörü (Anakinra)
- e. İnterlökin (IL) -6 inhibitörü (Tosilizumab) (Onat 2012)

### 1) Nonsteroidal Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

NSAİİ'lerin, membrana bağlı araşidonik asitin metabolik ürünlerinin sentezini inhibe ettiği saptanmıştır. Anti-piretik, analjezik, anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle tüm romatizmal hastalıklarda kullanılırlar. Genellikle NSAİİ'ler mümkün olan en kısa sürede ve semptomları kontrol altına alan en düşük dozda kullanılmalıdır (Gürer 2012).

NSAİİ, RA hastalığının başlangıcında ilk kullanılan ilaçlardır. Hastalığın semptomlarını azaltırlar, bu nedenle erken tanı konmasını geciktirebilirler. NSAİİ RA'da ağrı ve tutukluğun azalmasına yardımcı olurlar. Genellikle uzamış sabah tutukluğunu azaltmak amacıyla, kullanım kolaylığı da olması nedeniyle uzun etkili preparatlar tercih edilir (Quinn 2011).

Ancak, RA'nın ilerlemesini yavaşlatmada NSAİİ'ler minör bir yol oynar, RA için tek tedavi olarak uygulanmamalıdır (Giles 2011).

NSAİİ'ler, birçok sistemde toksik etkilere neden olur, yan etkilerin çoğu fizyolojik fonksiyonlarda rolü olan prostoglandinlerin inhibisyonu ile ilişkilidir. En sık yan etkisi gastrointestinal sistem (GİS) yan etkisidir. İlaçların tok karna alınması gastrik irritasyonu

azaltabilir. İki NSAİİ'nin birlikte kullanımını GİS yan etkisini daha çok artırır. Gastrik yan etkinin azaltılması amacıyla COX-2 selektif NSAİİ kullanılmıştır, ancak bu ilaçlar kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Proton pompa inhibitörü kullanılması, klinik olarak belirgin yan etkilerin insidansını azaltır. Diğer bir seçenek PGE-1 analogu olan Misoprostol ile prostoglandinlerin replasmanıdır. Ayrıca NSAİİ kullanan hastalarda renal fonksiyonlar takip edilmelidir (Ergin 2011, Güner 2011, Ardıçoğlu 2012).

## **2) Glukokortikoidler:**

Glukokortikoidler anti-inflamatuvar, immunsupresif, anti-allerjik etkileri nedeniyle dünyada en sık kullanılan ilaçlardır. Birçok sistem üzerinde farklı etkilere neden olabilir, bu nedenle terapötik etki/yan etki oranı dikkatle değerlendirilmelidir (Aydın 2012).

RA tedavisinde glukokortikoidler inflamasyonu hızla azaltırlar. Bu nedenle tedavide önemli yerleri vardır. DMARD ilaçlarının etkisinin ortaya çıkması zaman alabilir, bu dönemde kullanılan glukokortikoidler inflamasyonu hızla kontrol altına alır, DMARD tedavisi etkin olmaya başladığında glukokortikoidler doz azaltılarak kesilir. Buna köprüleme denir. Ayrıca hastalığın aktifleştiği dönemlerde kullanılabilir (Ardıçoğlu 2012).

Tedavi planlanırken, terapötik etkiyi sağlayacak minimum doz ile başlanmalıdır. Amaca ulaşıldığında GK dozları aşamalı olarak azaltılır. Semptomların kötüleştiği doz bulunur. Bu şekilde hastaya faydası olacak minimum doz bulunmuş olur. Glukokortikoid dozu azaltılırken, hastalık reaktif olabilir, hipotalamo-hipofizer aks supresyonu nedeniyle adrenal yetmezlik tablosu izlenebilir. Diffüz kas ağrıları, kemik ve eklem ağrıları, anoreksi, bulantı, kilo kaybı, baş ağrısı, ateş gibi psödomatizma şikayetleri olabilir. Uzun süreli yüksek doz kullananlarda ilaç bir anda kesilmemelidir. İlacın günlük dozu giderek basamaklı bir şekilde ve her bir basamakta 3-7 gün kalınarak uzun sürede azaltılmalıdır. Doz haftada %25 azaltılarak sonra haftada 1 mg'lık azaltmalarla ilaç kesilmelidir (Aydın 2012).

Ancak glukokortikoidlerin birçok sistem üzerinde yan etkileri vardır. Yan etkiler doz bağımlıdır. Bunlar arasında ostoporoz, diyabet, hipertansiyon kilo artışı, arterioskleroz, katarakt sayılabilir. Yan etkilerin azaltılması amacıyla, glukokortikoid ilaçlar sabah erken saatlerde verilmelidir. Çünkü ACTH salgısı günün erken saatlerinde en yüksek değerlerdedir, ilaçların, ACTH salgısı üzerinde negatif feed back inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritm gösterir. Bu şekilde ACTH sentezini en az derecede inhibe ederler

(Kayaalp 2005). Kortikosteroid ilaçlar minerolokortikoid etkileri nedeniyle önemli yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle sentetik glukokortikoidlerde minerolokortikoid etkileri azaltılmıştır (Schimmer 2005). Glukokortikoidlerin kemik ve kırıkta üzerine direkt ve indirekt etkileri bulunmaktadır. Kemik hücreleri üzerinde; osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar üzerinde etkilidir. Osteoblastların replikasyonu ve farklılaşmasını inhibe eder, fonksiyonlarını bozar, apoptozisi artırır. Osteositlerin fonksiyonlarını etkiler, apoptozisi artırır. Osteoklast formasyonunu artırır, apoptozisi azaltır. GK kullanımına bağlı kemik kaybının, erken dönemde; osteoklastlar üzerine olan direkt etkiden, geç dönemde; bozulmuş kemik formasyonundan kaynaklandığı düşünülür. İndirekt etkileri ise Ca emilimini azaltır, PTH, GH, PGE1, PGE2, VEGF üzerinden kemik metabolizmasına etki eder (Canalis 2007). Bu nedenle glukokortikoidler mümkün olduğunca kısa süreli ve düşük dozda kullanılmalıdır.

Glukokortikoid osteoporozu sekonder osteoporozun en sık nedenidir. Her yaş grubunda görülebilir. Kemik kaybı ilk 6-12 ayda en fazladır. Trabeküler kemik daha çok etkilenir. GK tedavisi başlamadan önce dansitometrik incelemeler yapılmalıdır. Kırıklar daha yüksek t skorlarında izlenebilir. (-1,5 gibi ) Prednizolon 7.5 mg ve üstü değerlerde uzun süreli oral tedavi kalça ve vertebra kırık riskini arttırmaktadır. Kemik kaybının önlemek için kalsiyum, D vitamini, bifosfonatlar kullanılabilir.

Kas üzerinde etkileri ise fazla miktarda ve uzun süreli GK kas fonksiyonlarını bozar. Tip 2 b kas lifleri etkilenir. Tip 1 lifleri korunur. Steroid miyopatisine neden olabilir (Ardıçoğlu 2012, Aydın 2012).

Glukokortikoidler inflamasyonlu ekleme intraartiküler uygulanabilir. Uzun süre inflamasyonu baskılar, semptomları azaltır (Ergin 2011).

### **3) Tedavi Yaklaşımları ve Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar**

RA tedavisinde kullanılan ilaçlarda son 30 yılda büyük değişimler olmuştur. Hastalığın patogeneziye yönelik yapılan çalışmalar sonucu, sinovitin oluşum ve gelişiminde rol oynadığı düşünülen bazı mediatörlere yönelik yapılan yeni tedavi ajanları bulunmuştur (Genovese 2006).

American College of Romatology (ACR) kılavuzuna göre bütün RA' lı hastalar DMARD tedavisi için adaydır. Romatoid artrit (RA) için hastalığın başlangıcından ilk 3 ila 6 ay içinde DMARD tedavisine başlanması şu an için standarttır. İlk olarak seçilen

DMARD genellikle metotreksattır (MTX). MTX diğer DMARD'lar ile 2li-3lü kombine edilebilir (Oliver 2008).

RA tedavisinde DMARD kullanımı ile ilgili birkaç yöntem bulunmaktadır. Bir DMARD'ın başlanıp, etkisi görülmediğinde kesilip, başka bir DMARD'a geçilerek yapılan tedavi planlaması büyük oranda bırakılmıştır (Ardıçoğlu 2012). RA tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem step-up arttırma yaklaşımıdır. Step-up yöntemi, sinovit kontrolü sağlanması amacıyla tedavinin kademeli olarak arttırılmasıdır. Bir DMARD ile tedaviye başlanır, yetersiz yanıt durumunda ikinci bir DMARD eklenir. Çoğu kombinasyonda MTX bulunur, ancak MTX'e bağlı yan etki olması klinik yetersiz yanıt olması durumunda MTX kesilebilir. Hastaya gereğinden fazla DMARD verilmemiş olur ancak hastalığın kontrol altına alınması zaman alabilir, bu süre içinde eklem hasarı gelişebilir (Oliver 2008, Giles 2008). Bir başka yöntem ise induksiyon yöntemidir; DMARD'lar kombinasyon olarak başlanır, hastalık kontrol altına alınınca DMARD'lar azaltılır. İdame olarak monoterapi devam edilebilir. Bu yöntemin avantajı hastalık hızlı bir şekilde kontrol altına alınır. Dezavantajı ise hastalığı kontrol altına alınabilecek bir hastaya gereğinden fazla ilaç kullanılmasıdır, ayrıca herhangi bir ilaç yan etkisi görüldüğünde, hangi ilaca bağlı olduğu belirlenemez (Oliver 2008, Giles 2008).

#### **a. Metotreksat:**

Çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Hücre metabolizmasında pürin yolağını inhibe eder. RA'da tek başına ya da diğer DMARD'lar ile kombine edilebilir. Erozyon gelişimini önlediği belirtilmiştir. Genellikle haftada bir gün oral ya da subkutan kullanılır, subkutan formu daha çok gastrik yan etki görülen hastalarda tercih edilir. Başlangıç doz 7.5 -15 mg'dır, 25 mg'a kadar doz arttırılabilir (Keystone 2011, Ardıçoğlu 2012).

MTX başlanacak hastalarda tam kan sayımı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz, albümin, bilirubin, hepatit B ve C serolojik çalışmalar, serum kreatinin testleri yapılmalıdır. 4-8 hafta aralıklarla AST, ALT albumin değerleri izlenmelidir (Battistone 2011).

Metotreksata bağlı görülen yan etkiler; bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, pnömonitistir. Pnömonitis bir hipersensivite reaksiyonudur. Pnömonitis

dışında diğer toksisiteler doz ayarlamasına yanıt verir ve folik asit kullanımı ile azalabilir (Ardıçoğlu 2012).

MTX' ın mutlak kontraendikasyonları; aktif karaciğer hastalıkları (kronik hepatit B ve C infeksiyonları) alkol kötüye kullanımı, hamilelik ve emzirme dönemleridir (Giles 2011). Böbrek yetmezliği kısmi kontraendikedir. Azalmış renal klirensi olanlarda daha sık ve daha şiddetli toksisite riski altındadır. Renal yetmezlik durumunda kemik iliği supresyonu daha fazla görülür. Dikkatli izlem gerektirir (Battistone 2011, Ardıçoğlu2012).

Metotreksat teratojendir. Gebelikte kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar mutlaka bilgilendirilmeli ve uygun kontrasepsiyon kullanılmalıdır. Gebe kalmadan en az bir menstrüal siklus öncesinde ilacın kesilmesi önerilmelidir. Yeterli çalışma olmaması nedeniyle emziren annelere önerilmemektedir (Battistone 2011).

#### **b.Antimalaryaller:**

Erken dönemde hafif seyirli hastalıkta monoterapi olarak kullanılabilir. Radyografik olarak ilerlemeyi azalttığı gösterilememiştir. Hidroksiklorokin için standart doz 400 mg'dır. Şiddetli hastalıkta ise sulfasalazin, metotreksat ile kombine edilebilir. Kombine edildiğinde hidroksiklorokinin sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Antimalaryallerin toksisitesi; bulantı, abdominal rahatsızlık, diyare, döküntü, depigmentasyon, görme bulanıklığı, nadiren retinopati, kulak çınlaması, baş ağrısı, miyopati, fetal anomali riskidir. Ender fakat ciddi komplikasyonu retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin başlanan hastalar başlangıç oftalmik muayene yapılmalıdır. Retinal toksisite riski kullandığından 5-7 yıl sonra veya 1000g toplam doz sonrası artar (Sturrock 2011, Ardıçoğlu 2012).

#### **c.Sulfasalazin:**

Erken RA'da metotreksat ile karşılaştırılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Etkisi hidroksiklorokinden üstün, leflunomide eşit bulunmuştur. İlaç etkileşimi azdır. Kadınlar için kullanımı güvenlidir, erkeklerde ise geri dönüşümlü sperm sayısında azalmaya neden olur. Radyolojik hasarın ilerlemesini engeller.

En sık yan etkisi bulantı ve iştahsızlıktır. Zamanla tolerans gelişebilir. Görülebilen diğer yan etkiler; diyare, mukokütanöz reaksiyonlar, makülopapüler döküntüler, ürtiker, fotosensivite, Steven-Johnson sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz, irritabilite, anksiyete,

baş ağrısı, uyku bozuklukları, hematolojik toksisite, hepatik toksisite, solunum toksisitesi, spermatogenez üzerinde geri dönüşümlü sperm sayı ve morfolojisi değişiklikleridir.

Gastrointestinal toksisiteyi azaltmak için doz yavaş arttırılmalıdır. Haftada 0.5 gr arttırılarak, optimal doz 2-2,5 grama çıkarılır. İdrar, ter, gözyaşı turuncuya boyanabilir. İlaç başlanırken tam kan sayımı, üre elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, ANA, G6PD bakılmalıdır. Takiplerde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır (Capell 2011).

#### **d.Leflunomid:**

Leflunomid hücre metabolizmasındaki pirimidin yolağını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda Leflunomid'in tek kullanımının, RA üzerindeki etkili, placebodan üstün, sülfasalazin ve orta doz metotreksat tedavisinin etkinliğine eşit olduğu gösterilmiştir. Radyolojik ilerlemeyi daimi olarak azaltır. Leflunomid dozu, son yapılan pediatrik çalışmalarda, 20 kg'ın altındakilerde 10 mg, 20-40 kg arasındakilerde 15 mg, 40 kg üzerindeki olgularda 20 mg'dır.

Tedaviye başlamadan önce beyaz kan hücresi, trombosit sayısı, ALT, AST'yi içeren karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. 2 haftada bir daha sonra 8 haftada bir bu testler istenmelidir. Leflunomid ve metotreksat kombinasyonu genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, hastaların çoğunda karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır. Bu nedenle kombinasyon tedavisi alanlarda karaciğer enzim düzeyi takibi önerilir.

En sık bildirilen yan etkiler; diyare, dispepsi, bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklinde GIS semptomlarıdır. Pansitopeniye nadiren rastlanır. Primer olarak kan diskrazisi açısından bilinen risk faktörlerine sahip kişilerde olduğu bulunmuştur. Santral sinir sistemi(SSS) üzerinde baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi şeklinde gözlenen etkileri vardır. SSS yan etkileri sıklıkla hafif-orta düzeydedir. Ve genellikle ilacın bırakılmasına neden olmazlar. Leflunomid'in kardiyovasküler yan etkisi mevcut tansiyon yüksekliğinin şiddetlenmesidir. Plaseboya oranla infeksiyon sıklığını arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak deri reaksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Periferik nöropati, tedavi sonrası 6. aydan sonra başlar. Distal aksonal, sensoriyel veya sensorimotor polinöropati şeklindedir. İlaç kesilmesinden 30 gün sonra genellikle düzelme izlenir. Orta ve ileri düzey böbrek yetmezliği olanlarda leflunomid kontraendikedir. Çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Çocuk sahibi olmak isteyenlerde, hamilelerde, emzirenlerde

kullanılmamalıdır. Leflunomid kesildikten yaklaşık 2 yıl sonra metabolitinin klirensi minimal teratojenik risk düzeyi; 0,02 mg/l düzeyinin altına inmektedir. 2 yıl arındırma döneminden önce hamile kalmak isteyenlerde kolestramin veya aktif kömür uygulaması ile arındırma süresi kısaltılabilir (Keystone 2011).

#### **e. Diğer İlaçlar:**

D-penisilamin ve azatiopirin RA'da az kullanılan ilaçlardır. Azatiopürin RA'da plasebo ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu, yan etkilerinin de daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak Metotreksat kadar etkin bulunmamıştır.

Altın tuzlarının da RA tedavisinde kullanımı gerek yeni ilaçların kullanıma girmesi, gerekse sık toksisite nedeniyle çok azalmıştır. En sık yan etkileri, deri döküntüsü, ağız ülserleri, diyare, proteinüri, kemik iliği supresyonu nedeniyle lökopeni, trombositopenidir.

RA tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olan Siklosporin aktive T hücrelerinin proliferasyonu ve IL-2 üretimini inhibe ederek etki gösterir. Klinik semptomları ve bulguları düzeltmektedir. Bununla birlikte ESH ve RF gibi titreleri birçok laboratuvar değerlerde anlamlı bir düzelme görülmemektedir. Nefrotoksisite yüksek doz kullanımını sınırlar. En yaygın görülen durum GFR değerinin azalması ve buna bağlı olarak serum kreatinin değerlerinin yükselmesidir. Hepatotoksisite görülebilir. Minosiklin ve doksisisiklinin RA'nın semptom ve bulgularını azalttığı gösterilmiştir. Klorambusil, siklofosamid, mikofenolat mefetil, takrolimus, sirolimus da RA tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır (Furst 2011, Ardiçoğlu 2012).

#### **4) Biyolojik Ajanlar:**

RA patogenezi açığa kavuşturulmuş, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA'da sitokin dengesi proinflamatuvar sitokinler lehinedir. Sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Proinflamatuvar sitokinlerin en önemlisi TNF alfa'dır. TNF alfa'yı bloke eden biyolojik ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandıkça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (Ergin 2011).

### **a.Tümör Nekroz Faktör (TNF) İnhibitörleri:**

Son yıllarda RA tedavisinde anti-TNF ilaçlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu ilaçlar hastalığın semptom ve bulgularını azaltır, eklem hasarının radyolojik olarak progresyonunu geciktirir, ilaçların etkinliği 2 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkar. TNF inhibitörleri; adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab ve sertolizumabdır (Akar 2012, Ardıçoğlu 2012). Bir TNF inhibitörünün bir diğerine üstünlüğü yoktur (Giles 2011).

**İnfliksimab;** RA tedavisinde kullanılan ilk anti TNF ajanıdır. Şimerik monoklonal bir anti-TNF antikordur. RA tedavisinde 0. 2. ve 6. haftayı takiben 8 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde 2 saatte uygulanır. İnfliksimab, metotreksat ile birlikte kullanılmalıdır. Yetersiz yanıt alınan hastalarda 7.5-10 mg/kg a kadar veya sıklığı 4-6 hafta aralıklarla yapılabilir (Cush 2011, Akar 2012).

**Etanercept;** solubl reseptör füzyon proteinidir. Metotreksat ile birlikte veya monoterapi şeklinde uygulanabilir. Haftada bir kez 50 mg veya iki kez 25 mg subkutan olarak uygulanır (Ardıçoğlu 2012).

**Adalimumab;** rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İnsan monoklonal antikordur. Metotreksat ile veya monoterapi olarak kullanılabilir. Her iki haftada 40 mg, subkutan olarak uygulanır (Ardıçoğlu 2012).

**Golimumab;** insan kökenli bir TNF spesifik Ig G1 monoklonal antikordur. Golimumab MTX ile birlikte kullanılmaktadır. RA'lı hastalarda 50 mg aylık subkutan yolla kullanılmaktadır (Akar 2012).

**Sertolizumab;** rekombinant insan immunglobulini Fab parçası ile PEG bileşiminden oluşur. Bakteride üretilen tek anti-TNF ajandır. MTX ile birlikte veya monoterapi olarak kullanılır. 0. 2. 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulanır (Akar 2012).

Anti TNF tedavisinin güvenilirliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda en yaygın yan etkiler belirlenmiştir. İnfüzyon reaksiyonları en yaygın görülen reaksiyonlardır. İnfliksimab infüzyonu sırasında veya infüzyon bittikten 2 saat içinde

görülebilmektedir. Başağrısı, kusma, ürtiker, kaşıntı, döküntü, kızarıklık ateş, taşikardi, soğuk terleme, dispne sık görülen şikayetlerdir. Nadiren anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. İnjektion yeri reaksiyonları adalimumab ve etanercept alan hastalarda, uygulama bölgesinde disestezi, morarma, kızarıklık, kaşıntı ya da ürtiker şeklinde görülebilir. Nadiren ilaç kesilmesi gerekebilir. Lupus benzeri döküntü, hipersensivite vaskülit, palpabl purpura ürtiker, follikülit, yeni başlangıçlı psöriyasiz, pernio, fırsatçı deri infeksiyonları ve büllöz lezyonlar TNF inhibitörleri kullanımı ile görülebilmektedir (Cush 2011).

*Tüberküloz(TB):* TNF granüloma oluşumunda önemli rolü olan bir sitokindir. Anti-TNF tedavisine bağı latent TB aktive olabilir (Göğüş 2012). Hastaların %30-50' sinde ekstrapulmoner, miliyer veya dissemine ve nonpulmoner tüberküloz görülebilir. TB gelişme riski, tarama ve uygun monitorizasyon yöntemleri ile azaltılabilir. Ülkemizde bu konu romatoloji araştırma ve eğitim derneğı tarafından yapılmıştır. 2005 yılında yapılan güncellemeye göre tedavi düzenlenir (Keser 2005). Buna göre, TNF inhibitör tedavisi öncesi hastalara tüberküloz deri testi(TDT) yapılmalı, 48-72 saat içinde sağık personeli tarafından okunmalıdır. Aynı şekilde, bu konuda Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'un benzer önerileri de bulunmaktadır (Cush 2011).

#### *Romatoloji Araştırma Ve Eğitim Derneğı'nin (Raed) Güvenli Anti-Tnf Kullanımı Kılavuzu*

1. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.
2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile latent TB varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve TB uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı TB olasılığı gözardı edilmemelidir.
3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde TB'lu bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TDT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TDT yapılması önerilir. Tekrarlanan TDT yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediğı risk durumuna göre, risk/yarar oranını gözetererek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:

- a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar
- b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar
- c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'lu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
- d. TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar

Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk TDT, hem de tekrar TDT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihiyle, risk/yarar oranını gözetenek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

*Enfeksiyon;* TNF inflamasyonda rol oynayan önemli bir sitokin olması nedeniyle, bloke edilmesi enfeksiyonlara yol açabilir (Göğüş 2012). Yapılan klinik çalışmalarda yaygın görülen üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar %20-37 oranında görülmüştür. Pnömoni, sellülit, septik artrit, prostetik eklem enfeksiyonları, cerrahi sonrası enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları, divertikülit, piyelonefrit, apse ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonların görülme oranı %3-4 oranındadır. Hafif-orta şiddette seyreden hastalıklarda ilacı kesmeden semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Ancak ciddi enfeksiyon, yüksek ateş, şüpheli durumlarda ilacın kesilmesi ve yeterli kontrol sağlandıktan sonra başlanması önerilir. Elektif şartlarda ameliyat olacak hastalarda ameliyat öncesi en az 1 doz ilacın atlanması önerilir (Cush 2011).

*Neoplazi ve lenfoma:* Anti TNF kullanan RA'lı hastalarda lenfoma oranları artmıştır. Bu artışın, aktif RA'nın mı yoksa kullanılan anti TNF ajanının mı sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda solid tümörlerin artabileceği gösterilmiştir (Giles 2011).

*Otoimmün yanıtlar;* Anti TNF ilaçlara karşı antikor gelişebilir, bu antikorlar, hipersensivite reaksiyonlarına, ilaç etkilerinde yetersizliğe, immunkompleks oluşumuna neden olabilirler. ANA pozitiflik oranı artmaktadır (Giles 2011, Cush 2011).

*Demiyelizan sendromlar:* Anti TNF kullanımı sırasında Multiple Skleroz, optik nörit, demiyelizan nörolojik disfonksiyonlar görülebilir (Giles 2011, Göğüş 2012).

*Konjestif Kalp Yetmezliği(KKY):* NYHA evre 3-4 KKY olan hastalarda anti-TNF ajanlar mortal seyredebileceğinden tedaviye başlanmamalıdır, tedavi altındayken KKY gelişirse tedavi kesilmeli, KKY tedavisi verilmelidir. Klinik düzelse bile tekrar anti-TNF ajan verilmemelidir (Göğüş 2012).

*Sitopeniler:* Hastalarda çok nadir olarak pansitopeni ve aplastik anemi görülmüştür (Giles 2011).

*Hepatotoksisite:* Aminotransferazlarda yükselme ve karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. Kronik hepatit B infeksiyonu reaktivasyonu görülmüştür (Giles 2011).

*Gebelik ve laktasyon:* Gebelik ve laktasyon döneminde anti-TNF kullanımına dair yeterli çalışma yoktur.

Hasta takibinde her 3 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine mutlaka bakılmalıdır. Hasta infeksiyon riski, malignensi, demiyelizan hastalıklar, sitopeni ve komorbiditeler açısından dikkatle değerlendirilmelidir (Cush 2011).

#### **b. Abatasept:**

Bir TNF inhibitörü ile tedavide istenilen başarı elde edilemeyen hastalarda abatasept veya rituksimab gibi daha yeni biyolojik ajanlara geçiş tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (Ardıçoğlu 2012). Abatasept, antijen sunan hücrelerdeki CD80 ve CD86 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin T hücre üzerindeki CD 28 reseptörü ile etkileşimini engeller. T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. İlacın dozu hastanın kilosuna göre ayarlanır. 60 kg'dan az hastalarda 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalarda 750 mg, 100 kg'ın üstünde ise 1000 mg verilir. 0. 2. 4. haftalarda ve takip eden her 4 haftada bir intravenöz yolla verilir. Yan etkileri arasında latent TB'nin aktivasyonu, enfeksiyon riski, artmış malignite riski vardır (Göğüş 2012).

#### **c. Rituksimab:**

Ritüksimab ise B hücre üzerindeki CD 20 reseptörüne karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. Ritüksimab 1000 mg dozda 0.ve 2. hafta infüzyonla verilir, 6 ayda bir tekrarlanır. İnfüzyon öncesi 100 mg metilprednizolon intravenöz yolla verilir. Ritüksimab'a bağlı görülen yan etkiler, infüzyon sırasında görülebilen reaksiyonlar,

hepatit, ciddi enfeksiyon riskinde artış, cilt döküntüleri, progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesidir (Ardıçoğlu 2012, Göğüş 2012).

Rituksimab; Lenfoma öyküsü olanlarda, Demyelinizan hastalık öyküsü olanlarda, Latent TB ve kemoproflaksi kontrendikasyonu olanlarda, TB endemik bölgede yaşarlarda, yakın zamanda malignite geçirenlerde önerilmektedir (Smolen 2013).

#### **d. Anakinra:**

Anakinra insan rekombinant anti-IL-1 reseptör antagonistidir. Monoterapi olarak veya diğer DMARD'lar ile kombine edilerek kullanılabilir. Günlük 100 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanan anakinranın hastalıktaki semptom ve bulgular üzerine etkileri olmuş, ancak klinik etkinliği TNF inhibitörlerinden daha az bulunmuştur. Ancak dirençli bazı hastalar ile konjestif kalp yetmezliği ve multipl sklerozis gibi TNF inhibitörlerine karşı kontrendikasyonu olan hastalarda alternatif bir seçenek olabilir (Giles 2011).

#### **e. Tosilizumab:**

IL-6 reseptörünü bloke eder. RA tedavisinde 4 haftada bir 8 mg/kg intravenöz infüzyon ile verilir. Subkutan formu da bulunmaktadır (Kamalı 2012).

## **2.10 Romatoid Artrit ve Renal Tutulum**

RA'lı hastalarda nefropatiye neden olan birçok potansiyel neden vardır. Bunlar romatoid artrit hastalığının varlığı, hipertansiyon, diyabet gibi eşlik eden hastalıklar, tedavide kullanılan ilaçlar, sekonder amiloidoz, çeşitli tiplerde görülebilen glomerulonefritlerdir (Karie 2008, Forman 2014).

RA'lı hastalarda böbrek hastalığı prevalansı çeşitli çalışmalarda oran değişmekle birlikte, %5 -50 oranındadır. Gerçek prevalans bilinmemektedir (Hickson 2014).

RA'da en sık görülen histopatolojik bulgu mesengial glomerulonefrittir. Bunu amiloidoz, membranöz nefropati, fokal proliferatif GN, minimal değişiklik nefropatisi, akut intersitisyel nefropati, romatoid vaskülit, Ig A nefropatisi izler (Kronbichler 2013, Forman 2014, Hickson 2014).

1979-1996 yılları arasında 158 hastanın alındığı bir çalışmada yapılan böbrek biyopsilerinin %34' ü mesengiyal proliferatif glomerulonefrit ile uyumlu gelmiştir. 1976-1992 yılları arasında 110 hastanın yapıldığı bir çalışmada ise biyopsilerin %36'sı mesengiyal GN ile uyumlu gelmiştir (Karie 2008).

Membranöz GN' in gelişmesine, RA hastalığının varlığı, tedavide kullanılan ilaçlar; DMARD'lerden özellikle altın, D-penisilamin, bucillamin, anti-TNF ajanlardan etanercept, adalimumab neden olabilir (Kronbichler 2013). Klasik olarak nefrotik sendrom kliniğinde görülür, ancak RA'lı hastaların çoğunda non-nefrotik proteinüri şeklinde görülür. Genel olarak neden olan ilacın kesilmesi ile geriler, genellikle tüm vakalarda proteinürinin gerilemesi 9 ila 12 ay sürebilir. Ancak bazı vakalarda 2-3 seneyi bulabilir (Forman 2014).

Mesengiyal GN, RA'nın varlığı ile ilişkilidir. RA hastalarında nefropatisi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında Romatoid faktörün yüksek olduğu hastalarda görülmüştür (Kronbichler 2013).

Mesengiyal Ig A depolanması, RA süresi ve serum Ig A seviyesinin yüksekliği ile ilişkilidir (Kronbichler 2013).

Sekonder amiloidoz, RA' nın geç komplikasyonudur, kronik inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarından serum amiloid A proteininin üretimi artar. Bu protein bazı dokularda birikebilir. Özellikle böbrek tutulumunda nefrotik sendroma neden olabilir. Bazı hastalarda böbrek damarlarında sınırlı kalabilir. Hematüri ve düşük düzeyde proteinüriye neden olabilir (Forman 2014). Genelde RF +, ciddi ve uzun süreli hastalığı olanlarda gelişme riski yüksektir. Prevelansı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir, bir çalışmada prevelansı %5.8 olduğu ve beklenen yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir (Kronbichler 2013). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sıklığı %0,78 olarak bulunmuştur, diğer bazı eski çalışmalarda bu oran %7-30 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada AA amiloidozu olan hastaların yaş ortalaması  $60,8 \pm 12,3$ , hastalık süresi  $12 \pm 5,7$  yıl olarak bulunmuştur. AA amiloidozun tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisinin kontrolü önemlidir. RA tedavisinde inflamasyonun daha etkili kontrol altına alınmasıyla sekonder amiloidoz daha nadir olarak izlenir. RA ile ilişkili AA tedavisinde yeni ilaçların önemli etkileri olmasına rağmen halen hiçbir tedavi yöntemi ideal olarak belirlenememiştir (Pamuk 2013).

Romatoid vaskülit, sıklıkla uzun süreli eklem hasarı olan RA'lı hastalarda görülür. Deri, parmaklar, periferik sinirler, göz ve kalp tutulumu izlenir. En tahrip edici formu orta damar vaskülitini olan poliartritis nodozadır. Böbrek bulguları diğer sistemik vaskülitler ile benzerdir (Forman 2014).

Analjezik nefropatisi, Kronik intersitisyel nefrit ve papiller nekroz aspirin ve phenacetin kombinasyonu ile tedavi edilenlerde görülür. Sadece NSAİİ ile tedavi edilenlerde papiller nekroz görülebilir (Forman 2014).

RA tedavisinde kullanılan ilaçların böbrek üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. 2000'den bu yana RA tedavisi çok değişmiştir. Bu nedenle bu tedavilerin böbrek üstüne etkileri farklı olabilir (Karie 2008). Altın, D-penisilamin, bucilamin gibi ilaçların böbrek yan etkileri yanında, siklosporin A ve diğer DMARD'ların öncelikle kreatinin klirensinde azalmayla kendini gösteren ciddi potansiyel nefrotoksik etkileri vardır (Kronbichler 2013). NSAİİ kullanımının GIS yan etkileri yanında kardiyovasküler yan etkileri, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve böbrek yetmezliğine neden olması gibi birçok yan etkileri vardır (Simon 2013).

RA'lı hastalarda Anti TNF kullanımı ile glomerulonefrit gelişimi hakkında birçok çalışma yayınlanmıştır. Proliferatif lupus nefriti, pauci-immun kresentrik GN, membranöz GN, nekrotik kresentrik GN bunlara örnektir (Kronbichler 2013, Forman 2014). İnfliksımab kullanımına bağlı gelişen membranöz nefropati vaka sunumu olarak bildirilmiştir. İnfliksımabın sekonder amiloidoza bağlı proteinürisi olan hastalarda kullandığına dair vaka sunumları literatürde bulunmaktadır. Ayrıca hemodiyalize giren hastalar için güvenli olduğuna dair bilgiler, İnfliksımab kullanımına sekonder, çok yaygın görülmeyen hipersensitivite vaskülitlerinden; lökostatik vaskülit bir raporda bildirilmiştir (Chin 2005).

### **3. GEREÇ – YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Bu çalışmaya 01.01.2000-01.06.2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran, Romatoid Artrit tanısı ile takipli 18-65 yaş arası 81 hasta alındı. Hastaların poliklinik kontrollerinde yaş, cinsiyet, boy, kilo, daha önce ve şu an kullandığı

ilaçlar öğrenildi. Yapılan tetkiklerinden, hemogram, ESH, CRP, üre, kreatinin, ürik asit, TİT sonuçları değerlendirildi. DAS 28 CRP skorlarıyla birlikte, güvenilirliği belirlenen Cockcroft-gault (CG) GFR, Böbrek Hastalığında Diyetin Düzenlenmesi (Modification of Diet in Renal Diseases-MDRD) ve Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji Birliği (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-CKD-EPI) yöntemleriyle hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması planlanmıştır.

Çalışma retrospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **2014/09** karar sayılı onayı alındı.

### **3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri**

18-65 yaş aralığında RA tanısı ile takipli kadın ve erkek hastalar

### **3.1.2 Dışlama Kriterleri**

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük hastalar
- Gebe olanlar
- Nöromusküler-kas hastalığı olan hastalar
- Ampute olan hastalar
- Vücut geliştirici egzersiz yapanlar
- Paraplejik hastalar
- Malnutrisyonu olan hastalar
- Vejeteryan diyet ile beslenen hastalar
- Kreatinin diyet takviyesi alan hastalar

RA tanısı ile takipli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, meslek, boy, kilo, gelir durumu, sigara-alkol alışkanlığı, eğitim düzeyi gibi demografik özellikleri, RA hastalık süresi, daha önce kullandığı ilaçlar, o an kullandığı ilaçlar, ekstra-artiküler tutulum, eşlik eden hastalıklar, hastalığa bağlı görülen

deformiteler gibi tıbbi hikayesi, yapılan laboratuvar tetkiklerden CRP, Sedim, Üre, Kreatinin, ürik asit, hemoglobin, TİT, RF, anti-CCP değerleri, DAS 28 CRP incelendi. Hastaların verileri kullanılarak CG, MDRD ve CKD-EPI yöntemleriyle GFR değerleri hesaplandı.

Bu kriterlere uyan hastalar 2 grupta incelendi;

- 1) Anti-TNF ilaç kullanımı olan RA'lı hastalar (Anti-TNF +)
- 2) Anti-TNF ilaç kullanmayan RA'lı hastalar (Anti-TNF -)

## **3.2 Uygulamalar**

### **3.2.1 Kreatinin:**

Major bir kas elementi olan kreatin'in metabolitidir. Serum kreatinin konsantrasyonu, böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kullanılır. Serum kreatinin oranları erkekte 0,8-1,3 mg/dl, kadında 0,6-1,1 mg/dl'dir. Kreatinin neredeyse tamamı glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırılır, kreatinin yaklaşık %10'u proksimal tübül hücrelerinden idrar içerisine salınır, bu nedenle GFR'nin yüksek hesaplanmasına neden olabilir.

### **3.2.2 Kan üre nitrojen (BUN):**

Böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak serum kreatinin konsantrasyonuyla bağlantılı bir şekilde kullanılır. Üre protein metabolizmasının başlıca son ürünüdür. Glomerüler filtrasyon üreyi atar fakat ürenin önemli bir miktarı tübül boyunca geri emilir. BUN değeri hücre dışı sıvı hacmi ile ilişkili olarak değişebilir. Oysa serum kreatinin konsantrasyonu hacim durumuna daha az bağımlıdır.

Böbrek fonksiyonunu tahmin etmede tek başına kreatinin ve BUN kullanımının sınırlılıkları olması, 24 saatlik idrar toplanmasıyla hesaplanan kreatinin klirensi güvenilirliği az olması, zaman alıcı olması nedeniyle National Kidney Foundation ve Kidney Disease Outcomes Quality Initiative GFR'yi tahmin etmek için kreatinin klirensi ölçümlerini öneren klinik pratik kılavuzlar geliştirmiştir (Krause 2008).

### **3.2.3 Glomerüler filtrasyon hızı**

Vücut yüzeyi, yaş, diyet ve fizyolojik koşullara bağlı olarak değişir. GFR, sağlıkta ve hastalıkta böbrek fonksiyonlarını yansıtan bir göstergedir. Böbrek yetmezliğinin

evresini belirlemek amacıyla kullanılır, ancak böbrek yetmezliğinin nedeni hakkında bilgi vermez. Klinikte klirens formulleriyle GFR hesaplanır.

Normal GFR değerleri bayanlar için 100 ml/dk, erkekler için 120 ml/dk'dır. Gebelik GFR'de artmaya neden olur. GFR'nin en doğru ölçümü inulin klirensi ile yapılır, ancak laboratuvar bağımlı bir yöntemdir. Bu nedenle tarama amacı ile kullanılmaz. Bunun yerine GFR ölçümü için serum kreatinin ve endojen kreatinin klirensi kullanılır.

### 3.2.3.1 Cockcroft-Gault (CG) yöntemi

Yaş, vücut ağırlığı ve serum kreatinin değerleri kullanılarak hesaplanır.

Kadınlar İçin Kreatinin Klirensi:  $[(140 - \text{yaş}) \times \text{Kilo} \times 0.85] / (72 \times \text{Skr})$

Erkekler İçin Kreatinin Klirensi:  $[(140 - \text{yaş}) \times \text{Kilo}] / (72 \times \text{Skr})$

### 3.2.3.2 MDRD yöntemi

Araştırmacılar tarafından izotopik olarak ölçülen GFR sonuçlarına dayanarak, klinik parametreler kullanılarak GFR hesaplanmasını kolaylaştıran bir formül olarak geliştirilmiştir. MDRD formülünde; serum kreatinin, yaş, cinsiyet, etnik köken verileriyle GFR hesaplanır. Genişletilmiş MDRD yönteminde ise albumin ve kan üre azotu(BUN) da hesaplamalara dahil edilerek GFR hesaplanmaktadır.

Yapılan retrospektif bir çalışmada bu 2 yöntem karşılaştırılmış, her iki yöntem arası korelasyon yüksek bulunmuştur. Bu nedenle 4 değişkenli MDRD formülü kullanılarak GFR hesaplanabileceği bildirilmiştir (Demir 2010).

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{kr})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikan ise})$

Ex-MDRD:  $GFR (mL/dk/1.73 m2) = 175 \times (S_{kr})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (BUN)^{-0.170} \times (Alb)^{0.318} \times (0.762 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikan ise})$

### 3.2.3.3 CKD-EPI yöntemi

Tahmini glomeruler filtrasyon hızını gösteren, 2009 yılında yayınlanan yeni bir denklemdir. 18 yaş ve üstündeki yetişkinler için, serum kreatinin, yaş, cinsiyet, ırk değerleri kullanılarak hesaplanır.

$$\text{GFR} = 141 \times \min(S_{kr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{kr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}} \times 1.018 [\text{kadın ise}] \times 1.159$$

[siyah ırk ise]

$S_{kr}$  serum kreatinin mg/dL,

$\kappa$  0.7 kadın için, 0.9 erkek için

$\alpha$  -0.329 kadın için, -0.411 erkek için

Min ifadesi  $S_{kr}/\kappa$  veya 1'in en düşük düzeyini göstermekte olup max ifadesi ise  $S_{kr}/\kappa$  veya 1'in en yüksek düzeyine işaret etmektedir.

### 3.2.4 İdrar analizi

Böbrek hastalıklarının tesbiti için basit, invaziv olmayan ve ucuz bir incelemedir. Kimyasal ve mikroskopik yollar kullanılarak hızlı bir şekilde değerlendirilir. (Krause 2008).

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan tüm analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranları şeklinde sunulurken; sayısal değişkenler ortalaması şeklinde verildi. Tanımlayıcı ölçüler için ilgili tablo ve grafikler kullanıldı. Tüm sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile kontrol edildi. Normal dağılan değişkenler için parametrik testler, diğerleri için parametrik olmayan testler kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmaları için Student T testi, çoklu gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanıldı. Parametrik olmayan durumlar içinse iki grup durumunda Mann-Whitney U, çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis yöntemi tercih edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ve bağımsızlığın testi için çapraz tablolar oluşturularak Monte Carlo düzeltilmeli Pearson ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Anlamlı sonuçlar, ilgili grafikler ile görselleştirildi. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Romatoid Artrit tanısı ile takipli 18-65 yaş arası 81 hasta alındı, hastaların 41'i anti-TNF ilaç kullanımı olan RA tanısı ile takipli hastalar, 40'ı anti-TNF kullanımı olmayan RA tanısı ile takipli hastalardır.

81 hastanın 72 (%88.9)' si kadın, 9 (%11.1)' u erkekti. 72 (%88.9) hasta işsiz, 4 (%4.9) hasta emekli, 3 (%3.7) hasta çalışan, 2 (%2.5) hasta öğrenciydi. Hastaların 13 (%16)'ü okuma-yazma bilmiyor, 57 (%70.4)'si ilköğretim mezunu, 8 (%9.9)'i lise mezunu, 3(%3.7)'ü üniversite mezunuydu. Hastaların 64 (%79)'ünün geliri yok, 11 (%13.6)'inin 0-1000 TL, 5 (%6.2)'i 1000-2000 TL, 1 (1.2)' i 2000-3000 TL arasında geliri vardır. 81 hastanın 71 (%87.7)'i sigara kullanmamaktadır, 7 (8.6)'si halen kullanmakta, 3 (3.7)'si bırakmıştır.

81 hastanın 19 (%23.5)'unda ekstraartiküler tutulum görülmüştür. En sık görülen ekstraartiküler tutulum sjögren sendromudur.

Hastaları 42 (%51,9)'sinde deformite izlendi. 15 (%18,5) hastada düğme iliği deformitesi, 5 (%6.2) hastada kuğu boynu deformitesi, 12 (%14.8) hastada z parmak deformitesi, 5 (%6.2) hastada ulnar deviasyon, 5 (%6.2) hastada tepe- vadi deformitesi, 28 (%34.6) hastada el bileği eklem hareket açıklığı kısıtlılığı, 13 (%16) hastada dirsek eklem hareket açıklığı kısıtlılığı, 4 ( %4.9) hastada ayak tutulumu izlendi.

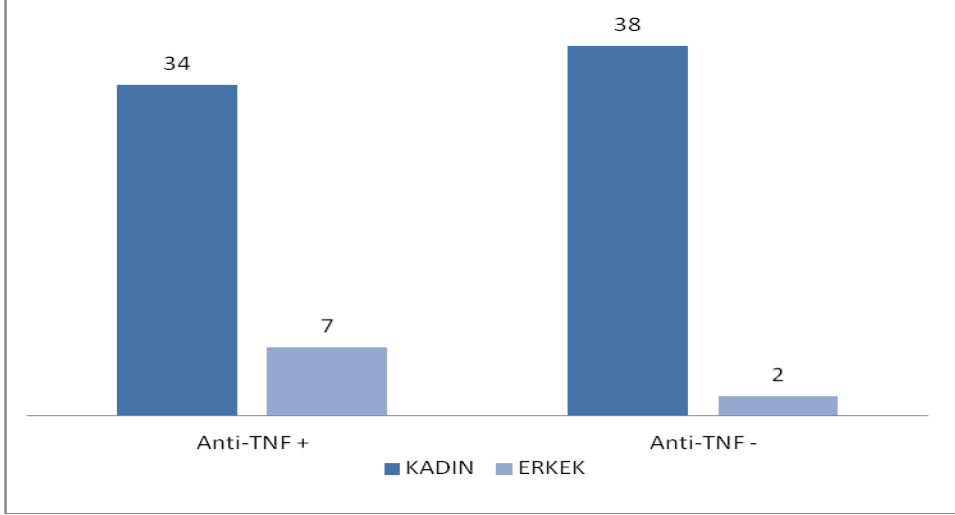
Hastaların 49 (%60.5)'unda öz geçmişinde ek hastalığı vardı. 24 (%29.6)'ünde HT, 10 (%12.3)'unda DM, 11 (%13.6)'inde tiroid hastalığı, 12 (%14.8)'sinde AC hastalıkları, 5 (% 6.2) psikolojik hastalıklar, 16 (%19.8)'sında osteoporoz, 11 (%13,6)'inde kalp hastalıkları vardı.

81 hastanın geçmişe yönelik bakılan tetkiklerinde tam idrar tetkiklerinde; hastaların 4 (%4.9)'ünde 1+ proteinüri görüldü, diğer hastalarda proteinüri saptanmadı. Hematüri; 11 hastada 1(+), 2 hastada 2(+), 1 hastada 3(+), 1 hastada 4(+) görülmüştür. Lökositüri, 12 hastada 1(+), 5 hastada 2(+), 1 hastada 3(+) görülmüştür.

RF, 81 hastanın 55'ine sonuçlarına ulaşıldı, 26 hastada negatif, 29 hastada pozitif bulunmuştur. Bu hastaların bir kısmı dış merkezlerden başvurdukları için sonuçlarına ulaşamamış olabilir.

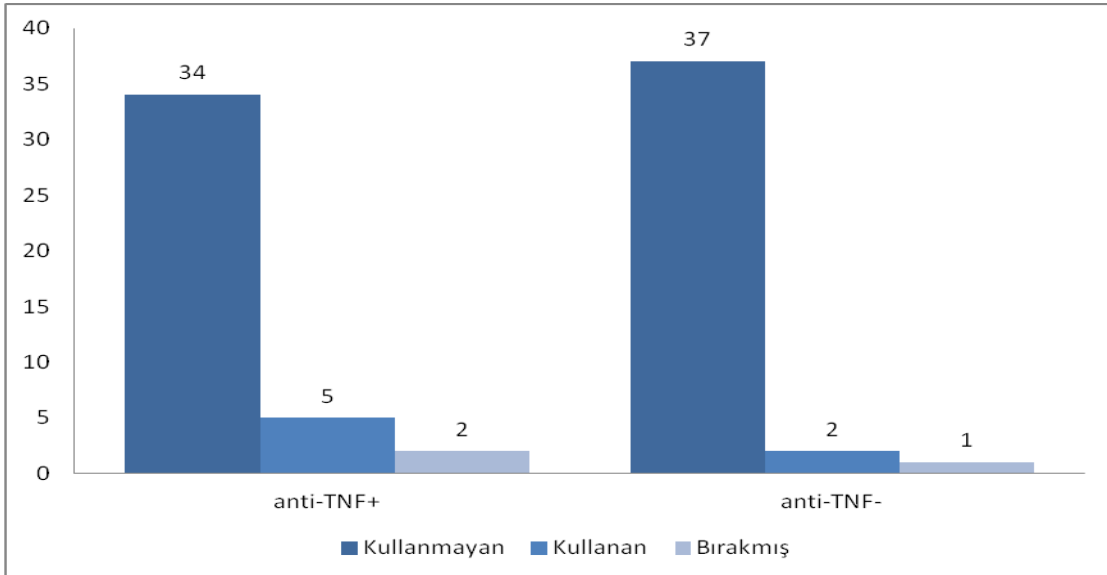
#### 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza, 40 (%49.4) anti-TNF ilaç kullanmayan RA'lı hasta, 41 (%50.6) anti-TNF kullanan RA'lı hasta alındı. Anti-TNF kullanan grupta hastaların 34'ü kadın 7'si erkek, anti-TNF kullanmayan grupta ise 38'i kadın, 2'si erkekti ( $p=0.086$ ) (Şekil 1).



Şekil 1: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Anti-TNF ilaç kullanan grupta sigara içmeyen 34(%82.9), bırakmış 2(%4.9), halen içen 5(%12.2) hasta vardı, anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise sigara içmeyen 37(%92.5), halen içen 2(%5), bırakmış 1(%2.5) hasta vardı (Şekil 2).



Şekil 2: Gruplar arası sigara kullanımı

Yaş ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $48.24 \pm 12.63$ 'dir, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise;  $49.90 \pm 11.53$ 'dir ( $p= 0.540$ ). Boy ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $160.53 \pm 7.84$  cm'dir. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $160.32 \pm 5.37$  cm'dir ( $p=0.88$ ) (Tablo 2).

Kilo ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $76.95 \pm 19.22$  kg'dır. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $74.37 \pm 13.19$  kg'dır ( $p=0.48$ ). VKİ ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $29.97 \pm 7.75$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $29.03 \pm 5.06$  kg/m<sup>2</sup>'dir ( $p=0.52$ ). RA süresi ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $13.39 \pm 8.61$  yıldır. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $8.00 \pm 8.4$  yıldır ( $p=0.006$ ) (Tablo 2).

VKİ ile CG arasında orta düzeyde pozitif yönlü, MDRD ve CKD-EPI arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.494$   $p < 0.001$ ,  $r: -0.368$   $p:0.001$ ,  $r:- 0.329$   $p:0.003$ ).

Tablo 2: Gruplara göre yaş, boy, kilo, VKİ ve hastalık süresi ortalama değerleri

	Anti-TNF + (n:41)	Anti-TNF - (n:40)	p
<b>YAŞ</b>	$48.24 \pm 12.63$	$49.90 \pm 11.53$	0.54
<b>BOY</b>	$160.53 \pm 7.84$	$160.32 \pm 5.37$	0.888
<b>KİLO</b>	$76.95 \pm 19.22$	$74.37 \pm 13.19$	0.485
<b>VKİ</b>	$29.97 \pm 7.75$	$29.03 \pm 5.06$	0.523
<b>HASTALIK SÜRESİ</b>	$13.39 \pm 8.61$	$8.00 \pm 8.41$	0.006

#### 4.2 Hastaların Klinik Özellikleri

Ekstraartiküler tutulum, Anti-TNF ilaç kullanan grupta %24.4 oranında görülürken, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta %22.5 oranında görülmüştür. Ek hastalıklar Anti-TNF ilaç kullanan grupta %61, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta %60 oranındadır. Deformiteler Anti-TNF ilaç kullanan grupta %61 oranındayken, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta %42.5 oranındadır (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre ekstraartiküler tutulum, komorbite ve deformite sıklığı

	ANTI-TNF+ (n:41)	ANTI-TNF - (n:40)	p
<b>EKSTRAARTİKÜLER TUTULUM</b>	10 (%24.4)	9 (%22.5)	0.842
<b>KOMORBİDİTE</b>	25 (%61)	24 (%60)	0.929
<b>DEFORMİTELER</b>	25 (%61)	17 (%42.5)	0.098

Anti-TNF ilaç kullanan ve kullanmayan grupta görülen deformiteler ve sıklıkları tabloda görülmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara göre deformite ve sıklıkları

	ANTI-TNF+ (n:41)	ANTI-TNF - (n:40)	p
<b>DÜĞME İLİĞİ</b>	9 (%22)	6 (%15)	0.424
<b>KUĞU BOYNU</b>	4 (%9.8)	1 (%2.5)	0.178
<b>Z PARMAK</b>	6 (%14.6)	6 (%15)	0.963
<b>ULNAR DEVİASYON</b>	3 (%7.3)	2 (%5)	0.667
<b>TEPE-VADİ</b>	4 (%9.8)	1 (%2.5)	0.178
<b>EL BİLEĞİ</b>	15 (%36.6)	13 (%32.5)	0.701
<b>DİRSEK</b>	8 (%19.5)	5 (%12.5)	0.393
<b>AYAK</b>	4 (%9.8)	0 (%0.0)	0.044

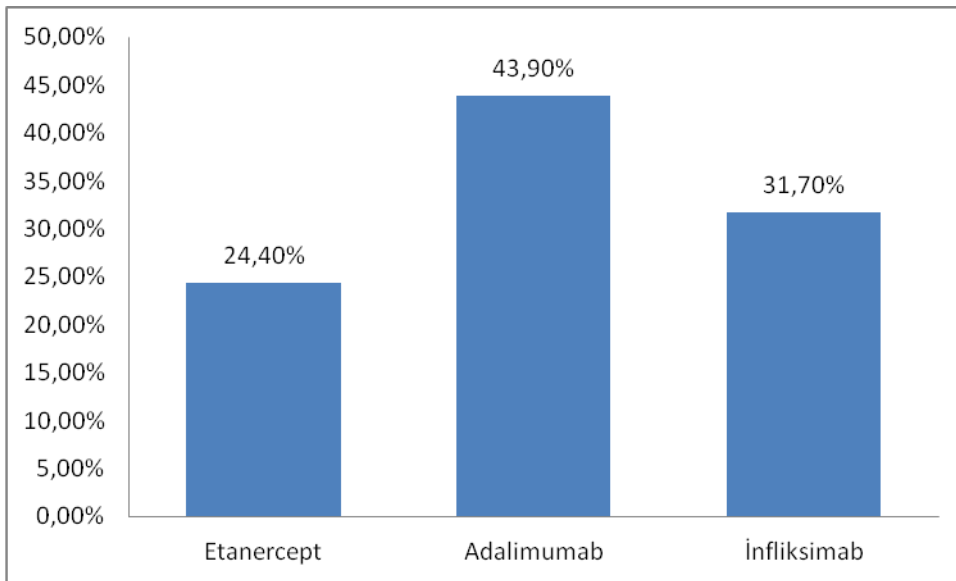
Anti-TNF ilaç kullanan ve kullanmayan gruplarda görülen ek hastalıklar ve sıklıkları tabloda görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre komorbidite ve sıklıkları

	ANTI-TNF+ (n:41)	ANTI-TNF- (n:40)	p
<b>HT</b>	13 (%31.7)	11 (%27.5)	0.680
<b>DM</b>	5 (%12.2)	5 (%12.5)	0.967
<b>TİROİD</b>	6 (%14.6)	5 (%12.5)	0.781

AC	7 (%17.1)	5 (%12.5)	0.565
PSİKOLOJİK	2 (%4.9)	3 (%7.5)	0.626
OSTEOPOROZ	9 (%22)	7 (%17.5)	0.617
KALP HASTALIĞI	4 (%9.8)	7 (%17.5)	0.312
MALİGNİTE	0 (%0.0)	1 (%2.5)	0.311

Anti-TNF ilaç kullanan 41 hastanın 10 (%24.4)'u etanercept, 18 (%43.9)'i adalimumab, 13 (%31.7)'ü infliksimab kullanmaktadır. Hastaların %39'u ilk anti-TNF ilaç etkisiz olduğu için başka bir anti-TNF tedaviye geçilen hastalardır, bunlardan anti-TNF kullanan hastaların 7'si daha önce etanercept, 3'ü daha önce adalimumab, 6'sında daha önce infliksimab kullanım öyküsü vardır (Şekil 3).



Şekil 3: Anti-TNF ilaç kullanan grupta hastaların ilaç dağılımı

#### 4.3 Hastaların Laboratuvar Sonuçları

CRP ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $8.78 \pm 8.49$  mg/L'dir, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta;  $6.67 \pm 6.54$  mg/L'dir ( $p=0.215$ ). Sedim ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $29.02 \pm 24.36$  mm/h'dir. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise;  $20.15 \pm 14.15$  mm/h'dir ( $p=0.049$ ). Kreatinin ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $0.69 \pm 0.15$  mg/dL'dir. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta  $0.67 \pm 0.07$  mg/dL'dir ( $p=0.310$ ). Ürik asit ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $4.56 \pm 1.21$  mg/dL'dir. Anti-TNF ilaç

kullanmayan grupta ise  $5.24 \pm 5.41$  mg/dL'dir ( $p=0.433$ ). Hg ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $12.97 \pm 1.91$  g/dL'dir, Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise;  $12.67 \pm 1.31$  g/dL'dir ( $p=0.406$ ). DAS 28CRP ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $2.92 \pm 1.02$ 'dir. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $2.79 \pm 0.99$ 'dir ( $p=0.565$ ) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplara göre laboratuvar değerleri ortalaması

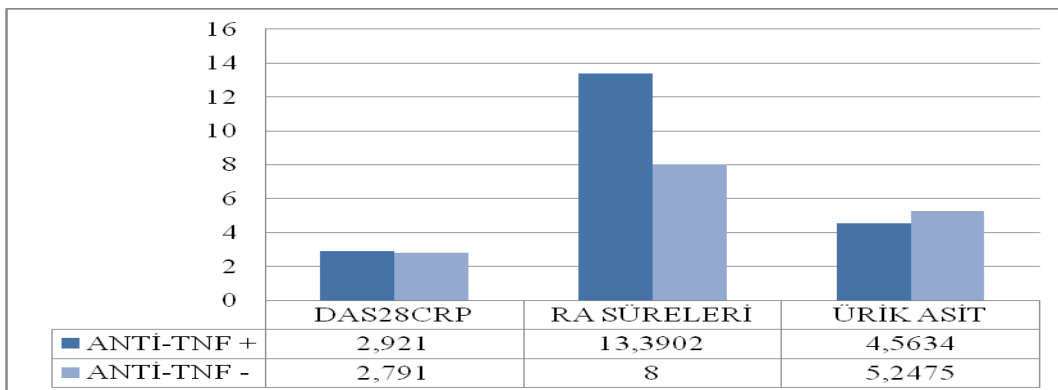
	Anti-TNF+ (n:41)	Anti-TNF- (n:40)	p
CRP	$8.78 \pm 8.49$	$6.67 \pm 6.54$	0.215
SEDİM	$29.02 \pm 24.36$	$20.15 \pm 14.15$	0.049
KREATİNİN	$0.69 \pm 0.15$	$0.67 \pm 0.07$	0.310
ÜRİK ASİT	$4.56 \pm 1.21$	$5.24 \pm 5.41$	0.433
HEMOGLOBİN	$12.97 \pm 1.91$	$12.67 \pm 1.31$	0.406

CRP ile Sedim arasında orta düzeyde pozitif yönlü, Hg ile arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.289$   $p:0.009$ ,  $r: -0.282$   $p:0.011$ ).

Sedim ile Hg arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r: -0.434$   $p< 0.001$ ).

DAS 28 CRP ile CRP arasında orta düzeyde pozitif yönlü, Sedim ile arasında düşük düzeyde pozitif, Hg ile arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.461$   $p< 0.001$ ,  $r:0.228$   $p:0.041$ ,  $r: -0.345$   $p:0.002$ ).

Anti-TNF ilaç kullanan ve kullanmayan grupta RA hastalık süresi, DAS 28 CRP, ürik asit değerleri ortalaması gösterilmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Gruplar arası DAS 28 CRP, RA süreleri, ürik asit değerleri ortalamaları

#### 4.4 Hastaların Renal Fonksiyonları

CG yöntemiyle GFR ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $124.78 \pm 32.94$  mL/dak'dır. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $122.22 \pm 33.78$  mL/dak'dır. ( $p=0.731$ ). MDRD yöntemiyle GFR ortalaması Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $106.37 \pm 23.23$  mL/dak'dır. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $103.07 \pm 15.72$  mL/dak'dır ( $p=0.457$ ). CKD-EPI yöntemiyle GFR ortalaması; Anti-TNF ilaç kullanan grupta  $103.31 \pm 17.35$  mL/dak'dır. Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta ise  $103.43 \pm 13.61$  mL/dak'dır ( $p=0.973$ ) (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplara göre CG-MDRD-CKD-EPI ortalamaları

	ANTI-TNF+ (n:41)	ANTI-TNF- (n:40)	p
<b>CG</b>	$124.78 \pm 32.94$	$122.22 \pm 33.78$	0.731
<b>MDRD</b>	$106.37 \pm 23.23$	$103.07 \pm 15.72$	0.457
<b>CKD-EPI</b>	$103.31 \pm 17.35$	$103.43 \pm 13.61$	0.973

Üre ile kreatinin arasında düşük düzeyde pozitif yönlü, ürik asit ile orta düzeyde pozitif yönlü, CG ile düşük düzeyde pozitif yönlü, MDRD ile düşük düzeyde negatif yönlü, CKD-EPI ile düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.189$   $p:0.168$ ,  $r:0.297$   $p:0.028$ ,  $r:0.124$   $p:0.366$ ,  $r:-0.093$   $p:0.501$ ,  $r:-0.015$   $p:0.914$ ).

Kreatinin ile CG arasında orta düzeyde negatif yönlü, MDRD arasında yüksek düzeyde negatif yönlü, CKD-EPI arasında yüksek düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:-0.371$   $p:0.001$ ,  $r:-0.718$   $p<0.001$ ,  $r:-0.724$   $p<0.001$ ).

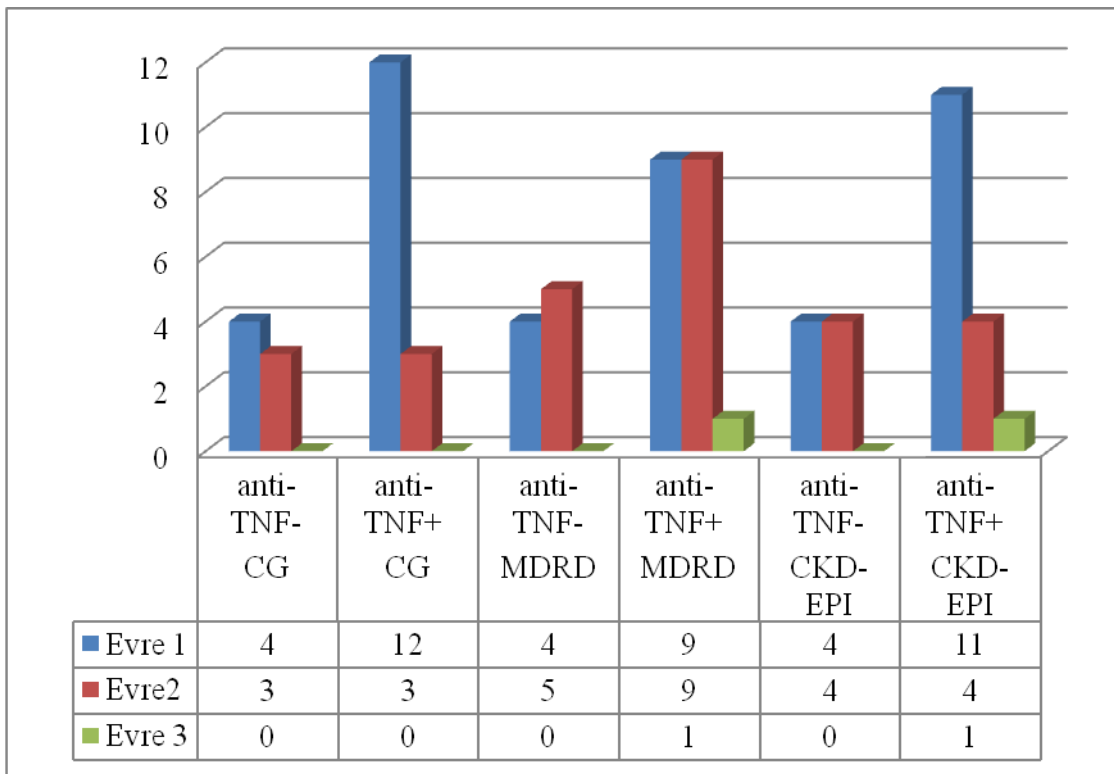
CG ile MDRD ve CKD-EPI arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.523$   $p<0.001$ ,  $r:0.542$   $p<0.001$ ).

MDRD ile CKD-EPI arasında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur (sırasıyla;  $r:0.907$   $p<0.001$ ).

Anti-TNF ilaç kullanan grupta, CG yöntemiyle evre 1'de 12 hasta, evre 2'de 3 hasta saptanmıştır, MDRD yönteminde ise evre 1'de 9 hasta, evre 2'de 9 hasta evre 3'de 1 hasta saptanmıştır. CKD-EPI yöntemiyle evre 1'de 11 hasta, evre 2'de 4 hasta, evre 3'de 1 hasta saptanmıştır (Şekil 5).

Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta, CG yöntemiyle evre 1’de 4 hasta, evre 2’de 3 hasta saptanmıştır, MDRD yöntemiyle ise evre 1’de 4 hasta, evre 2’de 5 hasta saptanmıştır. CKD-EPI yöntemiyle ise evre 1’de 4 hasta, evre 2’de 4 hasta saptanmıştır (Şekil 5).

GFR 90’nın altında CG yöntemiyle her iki grupta da 3 hasta vardır. MDRD yöntemiyle anti-TNF kullanan grupta 10 hasta GFR 90’nın altındayken, anti-TNF kullanmaya grupta ise 5 hasta GFR 90’nın altındadır. CKD-EPI yöntemiyle anti-TNF ilaç kullandırlarda GFR 90’nın altında olan 5 hasta varken, anti-TNF ilaç kullanmayan grupta 4 hasta GFR 90’nın altındadır (Şekil 5).



Şekil 5: Gruplara göre CG, MDRD ve CKD-EPI yöntemlerine göre belirlenen kronik böbrek hastalığı evreleri

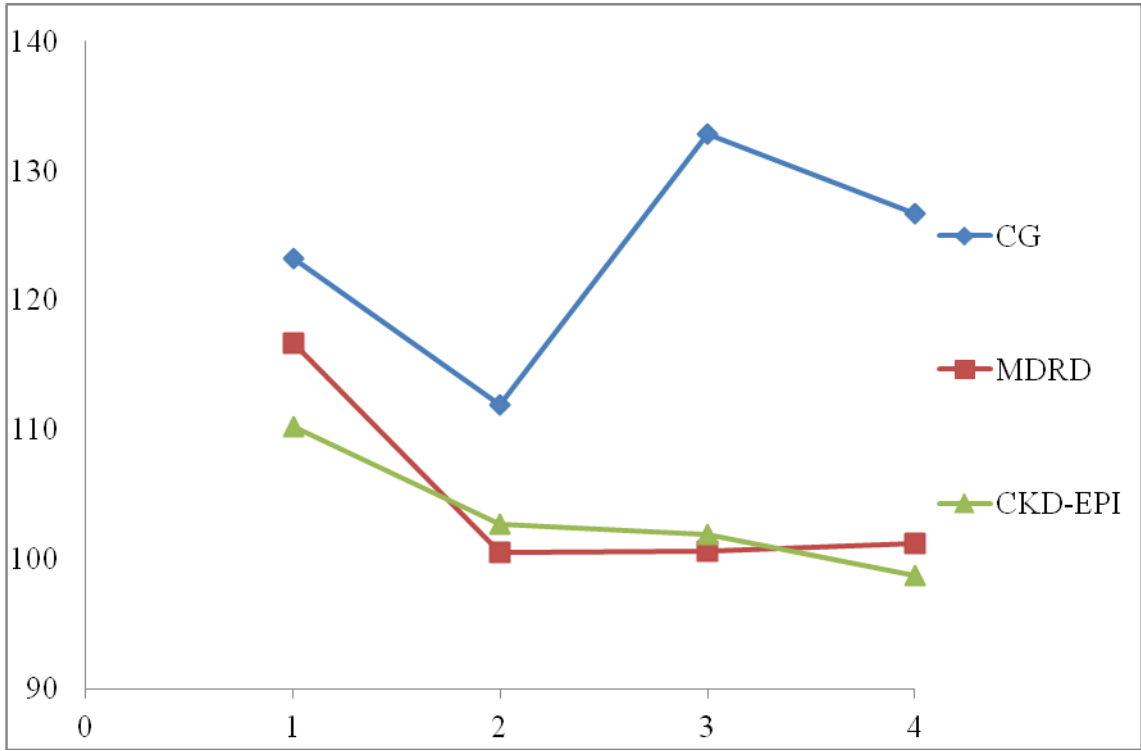
Ürik asit değerleri çeyrek gruplara ayrıldı. 1. Çeyrek 3.55 mg/dL’ nin altında, 2. Grup 3.56 mg/dL ile 4.40 mg/dL arasında, 3. Grup; 4.41 mg/dL ile 5.25 mg/dL arasında, 4. Grup ise 5.26 mg/dL ve üstü değerlerdir. Ürik asit çeyrek grupları GFR hesaplama yöntemleri ile; CG, MDRD, CKD-EPI değerlendirildi (Şekil 6).

Ürik asit gruplarına göre CG ile hesaplanan en yüksek GFR değerleri 3. Grupta yer almaktadır, en düşük ortalama ise 2. grupta görülmektedir.

Ürik asit gruplarına göre MDRD ortalamaları değerlendirildi (p: 0.0019). 1. Grupta en yüksek MDRD yöntemiyle hesaplanan GFR değerleri izlenirken 2, 3 ve 4 grupta GFR değerleri azalmıştır.

Ürik asit grupları arasında 1. ve 2. grup arasında p değeri: 0.039, 1. ve 3. Grupları arası p değeri: 0.044' dür.

Ürik asit gruplarına göre CKD-EPI ile hesaplanan en yüksek GFR değerleri 1. Grupta izlenirken 2. ve 3. Grupta GFR değerleri azalmış, en düşük değerler ise 4. Grupta görülmektedir.



Şekil 6: CG-MDRD-CKD-EPI yöntemlerine göre hesaplanan GFR değerlerinin, ürik asit çeyrek gruplarına göre dağılımı

Anti-TNF kullanan bazı hastalarda tabloda görüldüğü gibi kreatinin değerler normal sınırlarda iken GFR hesaplama formüllerinde GFR değerleri 90'nın altında 9 hasta bulunmuştur. Kreatinin değerlerine göre böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek yeterli değildir (Tablo 8).

*Tablo 8: Anti-TNF ilaç kullanan grupta kreatinin değerleri normal sınırlarda olan, ancak GFR değerleri 90' ın altında olan hastalar*

<b>KREATİNİN</b>	<b>CG</b>	<b>MDRD</b>	<b>CKD-EPI</b>
<b>0.77</b>	90.76	81.30	84.20
<b>0.81</b>	110.40	83.70	91.80
<b>0.76</b>	108.11	84.60	89.80
<b>0.70</b>	107.51	89.30	91.20
<b>0.72</b>	110.25	88.40	92.60
<b>0.78</b>	72.74	82.80	88.30
<b>0.71</b>	125.47	88.40	90.90
<b>0.76</b>	149.59	85.60	91.80
<b>0.78</b>	80.41	79.30	81.20

Anti-TNF kullanan bir hastanın kreatinin değeri 1.46 mg/dL'dir. Hesaplanan GFR değerleri, CG yöntemine göre 62.26 mL/dak iken, MDRD'ye göre 38.50 mL/dak, CKD-EPI' ye göre 38 mL/dak'dır. Farklı GFR hesaplama yöntemleriyle farklı sonuçlar elde edilmektedir (Tablo 9).

*Tablo 9: Anti-TNF ilaç kullanan bir hastanın CG, MDRD, CKD-EPI yöntemiyle hesaplanan GFR değerleri*

<b>KREATİNİN</b>	<b>CG</b>	<b>MDRD</b>	<b>CKD-EPI</b>
<b>1.46</b>	62.26	38.50	38

Anti-TNF kullanmayan grupta kreatinin değerleri normal iken GFR değerleri 90'nın altında 6 hasta bulunmuştur (Tablo 10).

*Tablo 10: Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta kreatinin değerleri normal sınırlarda olan, ancak GFR değerleri 90' ın altında olan hastalar*

KREATİNİN	CG	MDRD	CKD-EPI
<b>0.67</b>	85.28	98.20	101.4
<b>0.80</b>	92.64	73.40	69.60
<b>0.76</b>	81.55	81.20	82.60
<b>0.70</b>	93.60	89.30	91.20
<b>0.90</b>	62.18	67.70	69.20
<b>0.81</b>	90.73	77.50	80.9

Anti-TNF kullanan grupta olan hastaların VKİ ve GFR hesaplama yöntemleriyle belirlenen GFR değerleri yer almaktadır. VKİ yüksek olan hastaların CG yöntemiyle hesaplanan GFR değeri diğer yöntemlere göre hesaplanan değerden oldukça yüksek çıkmıştır (Tablo 11). Anti-TNF kullanmayan grupta da VKİ yüksek hastaların değerleri görülmektedir. CG yönteminde kilo hesaplama formülünün içinde yer aldığı için VKİ yüksek olan hastalarda yanlış yüksek değerlerde çıkabilmektedir (Tablo 12).

*Tablo 11: Anti-TNF kullanan grupta olan hastaların VKİ ve GFR hesaplama yöntemleriyle belirlenen GFR değerleri*

VKİ	KİLO	KREATİNİN	CG	MDRD	CKD-EPI
<b>39.30</b>	107	0.76	149.59	85.60	91.80
<b>54.08</b>	140	0.62	221.26	105.50	100.4

Tablo 12: Anti-TNF kullanmayan grupta olan hastaların VKİ ve GFR hesaplama yöntemleriyle belirlenen GFR değerleri

VKİ	KİLO	KREATİNİN	CG	MDRD	CKD-EPI
35.16	90	0.55	195.11	130.80	118
32.27	90	0.60	193.53	128.80	118.7
44.38	109	0.60	219.89	119.60	116

## 5. TARTIŞMA

RA hastalarında anti-TNF ilaç kullanımının böbrek üzerine olan etkisinin araştırmayı hedeflediğimiz bu çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Anti-TNF ilaç kullanımı olan ve anti-TNF ilaç kullanımı olmayan RA tanısı ile takipli hastalar çalışmaya alınmıştır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kreatinin, üre, ürik asit, TİT ve tahmini GFR hesaplama yöntemleri olan CG, MDRD ve CKD-EPI bakılmıştır. 2 grup arasında bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Glomeruler filtrasyon hızının tahmini hesaplama yöntemleri günlük pratikte kullanımının kolay olması nedeniyle tercih edilmektedir. Günümüze kadar çok çeşitli tahmini GFR hesaplama yöntemleri bulunmuştur. Çeşitli hastalıklarda, VKİ' sı yüksek olan hastalarda, GFR' nin belirli aralıkta olduğu değerlerde bu yöntemlerin güvenilirliği halen araştırma konusudur. Çalışmamızda kullanılan CG, MDRD ve CKD-EPI yöntemleri çeşitli araştırmalarda karşılaştırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada MDRD formülünün CG'ye göre daha geçerli bir formül olduğu belirtilmiştir (Al-Osali 2014).

CKD-EPI denkleminin, MDRD çalışma denkleminin genel olarak ve pek çok alt grupta daha güvenilir olduğu bulunmuştur (Stevens 2010). Bir başka çalışmada ise, CKD-EPI 2009 denklemi şu anda genel popülasyon düzeyinde GFR tahmini hesaplamasında ilk sırada önerilmektedir. GFR'si yaklaşık 60 ml/dk olan üçüncü evredeki kronik böbrek hastalığı olanlarda MDRD, tahminleri olduğundan fazla gösterme eğiliminde olduğu için CKD-EPI kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Hougardy2014). Birinci basamakta tedavi gören hastaların büyük çoğunluğu için CKD-EPI denklemi renal fonksiyonların tahmini için uygundur. CKD -EPI cr- cys denklemi, CKD -EPI denkleminin GFR düzeyi 45-59

arasında olanlarda daha güvenilirdir fakat serum sistatin C' nin maliyeti yüksek olması günlük genel uygulamada kullanımını sınırlandırmaktadır (Korhonen 2015).

VKİ'nin GFR üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Sağlıklı Meksikalı yetişkinlerde, CKD-EPI formülü MDRD formülüne göre daha iyi bir belirteçtir. VKİ, CKD-EPI formülünün performansı ile oldukça yakından ilişkilidir ve vücut kitle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olanlarda daha iyidir. Her iki formülde GFR tahminini olduğundan fazla göstermektedir (Arreola-Guerra 2014). GFR  $\leq 60$  olan obez KBY hastalarında CKD-EPI formülünün performansının iyi olduğu gösterilmiştir (Lemoine 2014). Ancak yapılan diğer bir çalışmada obez hasta popülasyonunda CKD-EPI formülü MDRD'ye karşı üstün bulunmamıştır ( Bouquegneau 2013). Çeşitli hastalıklarda tahmini GFR hesaplama yöntemlerinin güvenilirliği hakkında çalışmalar yapılmıştır. Romatizmal hastalıklardan SLE ve sistemik skleroz incelenmiştir. SLE'li hastalarda GFR'nin tahmini için en iyi kreatinin temelli denklemin, CKD-EPI olduğu belirtilmiştir (Martínez-Martínez 2013). Sistemik skleroz hastalarda yapılan çalışmada GFR Gates yöntemi TC 99 DTPA ile ölçülmüş, ayrıca CG ve MDRD yöntemleriyle hesaplanmıştır. Kullanılan formüller subklinik böbrek tutulumu olan tüm vaka teşhisinde ölçülen GFR kadar kesin olmadığı tesbit edilmiştir (Mohammed 2010).

Karstila'nın yaptığı bir çalışmada 103 RA hastası alınmış, hastaların %9'unda izole hematüri, %5'inde izole proteinüri, %1'inde kombine hematüri ve proteinüri, %3 izole böbrek yetmezliği saptanmıştır (Karstila 2007).

Bizim çalışmamızda, 81 hastanın tam idrar tetkiklerinde; hastaların 4 (%4.9)'ünde proteinüri, 15 (%18.5) hastada hematüri görülmüştür. 18 (%22.2) hastada lökositüri görülmüştür.

Matrix çalışmasına 129 hasta alınmış, hastaların 109'u kadın, 20'si erkek, 102 (%79.1) hastanın serum kreatinin değerlerine ulaşılmıştır. Bunlardan 19 (%18.6)'nun kreatinin değerleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalar hem MDRD yöntemiyle hem de CG yöntemiyle değerlendirilmiş, MDRD yöntemi ile 80 hasta değerlendirilebilmiştir. 43 hasta normal değerlerde, 37 hasta (%46.3)'ünde ise NKF sınıflamasına göre böbrek hastalığı olduğu bulunmuştur. CG yöntemiyle 79 hasta değerlendirilmiş, bunun 34'ü normal, 45 (%57)'inde NKF sınıflamasına göre böbrek hastalığı bulunmuştur. Bu 2 yöntemle evre 1 ve 2 de eşit sayıda hasta bulunmuştur. Evre 3 ve 4 de ise MDRD yöntemine göre evre 3'de 12 hasta, evre 4'de hasta bulunmamıştır. CG yönteminde ise evre 3'de 19 hasta, evre 4'de

1 hasta bulunmuştur. GFR'nin 60'ın altında olan MDRD yöntemiyle 12 hasta, CG yöntemiyle ile 20 hasta bulunmuştur (Karie 2008).

İdrar analizi değerlendirmesi 99 ( %76.4) hastada yapılmış, proteinüri 16(%16.2) hastada, hematüri 17 (%17.2) hastada, enfeksiyonsuz lökositüri 20 (%20.2), proteinüri ve hematüri 3 (%3) hastada görülmüştür (Karie 2008). MDRD'ye göre 5 hasta (%50), CG göre 8 (%47) hasta uygun dozda MTX kullanmadığı belirtilmiştir.

Hastaların serum kreatinini normal değerdeyken %46.3' ünde GFR' de düşüklük, %57' sinde idrar analizinde anormallik saptanmıştır (Karie 2008).

Bu çalışmada; anti-TNF ilaç kullanan grupta CG yöntemiyle 15 hasta, MDRD yöntemiyle 19 hasta, CKD-EPI yöntemiyle 16 hastanın NKF sınıflamasına göre böbrek hastalığı vardır. Anti-TNF ilaç kullanan grupta, CG yöntemiyle evre 1'de 12 hasta, evre 2'de 3 hasta saptanmıştır, MDRD yönteminde ise evre 1'de 9 hasta, evre 2'de 9 hasta evre 3'de 1 hasta saptanmıştır. CKD-EPI yöntemiyle evre 1'de 11 hasta, evre 2'de 4 hasta, evre 3'de 1 hasta saptanmıştır.

Anti-TNF ilaç kullanmayan grupta, ise CG yöntemiyle 7 hasta, MDRD yöntemiyle 9, CKD-EPI yöntemiyle 8 hastanın NKF sınıflamasına göre böbrek hastalığı vardır. CG yöntemiyle evre 1'de 4 hasta, evre 2'de 3 hasta, saptanmıştır, MDRD yöntemiyle ise evre 1'de 4 hasta, evre 2'de 5 hasta saptanmıştır. CKD-EPI yöntemiyle ise evre 1'de 4 hasta, evre 2'de 4 hasta saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Anti-TNF kullanan bazı hastalarda kreatinin değerleri normal sınırlarda iken GFR hesaplama formüllerinde GFR değerleri 90'nın altında 9 hasta, Anti-TNF kullanmayan grupta ise 6 hasta bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada hastaların GFR ve ürik asit seviyeleri ölçülmüştür. 350 hasta alınmış; 116 hastanın GFR'si normal sınırlarda, 185 (%53) hastanın GFR'si 60-90 arasında, 49 (%13) hastanın GFR'si 60'ın altında bulunmuştur. 31 hastada hiperürisemi saptanmış, bunların 25'i kadın, 6'sı erkektir. Yapılan analizlerde, ürik asit ve GFR arasında güçlü oranda doğrusal ters orantı saptanmıştır. GFR ile yaş, RA süresi, hipertansiyon gibi değişkenler ilişkili bulunmuş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, hastalık aktivitesi, DMARD kullanımı, NSAİİ, COX2 inhibitörü, steroid kullanımı ilişkisiz bulunmuştur (Daoussis 2009).

Bizim çalışmamızda ürik asit çeyrek gruplara ayrılarak tahmini GFR ölçüm yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. MDRD yöntemi ile ürik asit arasında, ürik asit seviyesi yükseldikçe MDRD ile ölçülen GFR değerlerinde azalma izlenmiştir.

RA'lı hastalarda RA olmayanlara göre böbrek fonksiyonları zaman içinde azalmaya daha yatkındır. Yapılan bir çalışmada 813 RA hastası, 813 RA olmayan hastalar alınmış, GFR 60'ın altında olanların prevalansı RA olan grupta %9 bulunmuştur, 10 yıl içinde bu oran %15'e 20 yıl içinde bu oran %25'e yükselmiştir, RA olmayan grupta ise bu oranlar %5 daha azdır. Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ve çeşitli değişkenler arasında ilişki saptanmıştır, bunlar; dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, VKİ, NSAİİ kullanımınıdır (Hickson 2014).

Daoussis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadın cinsiyet, ileri yaş, artmış ürik asit seviyesi, ekstraartiküler hastalık bulunması ve artmış kolesterol seviyesi ile bağımsız olarak, böbrek fonksiyonlarının azalması arasında ilişki bulunmuştur (Daoussis 2009).

Bir çalışmada 33 RA hastası, 18 kontrol grubu alınmıştır. Çalışmaya muskuler atrofiye sebep olabilecek nöropatisi olan hastalar, miyopati, amputasyonu olanlar alınmamıştır. Endojen kreatinin klirensini etkileyebilecek sefalosporin, kotrimaksozol, simetidin, klofibrat, askorbik asit ve barbiturat kullanan hastalar alınmamıştır. Yapılan analizlerde MDRD ile hesaplanan GFR ölçümleri ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, bu nedenle, RA'lı hastalarda GFR hesaplaması için CG formülünün kullanılması önerilmiştir (Anders 2002).

Sekonder amiloidozu ve böbrek yetmezliği olan 15 hasta anti-TNF ile tedavi edilmiş, 10 hasta infliksimab, 4 hasta etanercept, 1 hasta tedavinin tüm türlerini almıştır, 7 hastada amiloidoz ilerlemiş, 5 hastada stabil seyretmiş, 3 hastada proteinüride hızlı bir düşüş izlenmiş, GRF 15-78% artmıştır (Gottenberg 2003).

Sekorder amiloidozu olan RA hastalarda etanercept ve siklofosfamidin etkisini araştıran bir çalışmaya; 62 siklofosfamid verilen, 24 etanercept verilen hastalar çalışmaya alınmıştır. 2 tedavi grubu SAA1.3 genotipi ve AA amiloidoz süresi dışında birbirine benzer özelliktedir. Etanercept verilen grubun böbrek fonksiyonları daha kötü olan hastalardan oluşmaktadır. Etanercept tedavisi alan grupta, siklofosfamid tedavisine göre serum CRP seviyesini düşürdüğü, serum albumin seviyesini arttırdığı, tahmini GFR'nin arttırdığı bulunmuştur. Etanerceptin anlamlı şekilde surveyi uzattığı bulunmuştur. Sonuç olarak

RA'lı, sekonder amiloidozu olan hastalarda etanercept kullanımı siklofosfamide göre daha etkilidir (Nakamura 2012).

Yapılan vaka sunumunda, 66 yaşında, 24 senedir RF + RA tanısı ile takipli, sekonder amiloidozu olan hastaya etanercept kullanılmasıyla hem renal hastalığın hem de romatoid artrit kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Biyolojik ajanların sekonder amiloidoz tedavisinde alternatif olabileceği bildirilmiştir (Nobre 2010).

Bu tez çalışması kapsamında sekonder amiloidoz tanısı ile takipli bir hasta olmadığı için bu konu hakkında değerlendirme yapılamamıştır.

Yapılan retrospektif bir çalışmada anti-TNF kullanımı olan serum kreatinin seviyesi  $\geq 1.1$  mg/dl olan infliksimab, adalimumab, etanercept kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların 9'u RA tanısı ile takipli, 1'i psöriatik artrit, 1'i juvenil romatoid artrit tanısı ile takiplidir. JRA tanısı ile takipli olan hasta, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girmektedir. Çalışmada belirli aralıklarla kreatinin seviyeleri takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda anti-TNF tedavinin böbrek hastalığı olanlarda renal fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir (Hueber 2007).

Bir çalışmada 60 yaşında RA tanısı ile takipli, hipertansif nefrosklerose bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan hemodiyalize giren hastanın infliksimab ile 2 yıl süreyle herhangi bir yan etki görülmeden takip edildiğini bildirilmiştir. (Singh 2002).

Bizim çalışmamızda kreatinin değeri 1.46 olan bir hastamız bulunmaktadır. Hasta 4 aydır infliksimab kullanmaktadır. Kreatinin değerlerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir.

Retrospektif olarak yapılan çalışmada, anti-TNF kullanımı ile ilişkili vaskülit incelenmiştir. 8 hasta çalışmaya alınmış, yaş ortalaması 48,5'dir. 4'ünde romatoid artrit, 1'i crohn, 3'ü ülseratif kolit tanısı ile takipli, 5'i infliksimab, 2'si etanercept, 1'i adalimumab kullanıyor. Vaskülit gelişmeden önce anti-TNF kullanım süresi ortalama 34,5 aydır. En sık etkilenen organ cilt tutulumudur; en sık palpabl purpura görülmüştür. Periferik sinir sistemi tutulumu ve renal tutulum izlenmiştir. Santral sinir sistemi ve akciğer tutulumu görülmemiştir. Deri biyopsileri lökoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiştir. Renal biyopsi ise Ig A ile uyumludur. Sinir biyopsi sonuçları 2'si perivasküler epinöral inflamasyon, multifokal nöropati, 1'i perivasküler inflamasyon aksonal dejenerasyon, perinöral kalınlaşma ile uyumlu bulunmuştur (Sokumbi 2012).

Romatoid artrit nedeniyle Anti-TNF kullanımı sırasında gelişen glomerulonefritler hakkında yapılan retrospektif bir çalışmada, 5 hasta incelenmiştir. Hastaların hiçbirinde klinik ve serolojik olarak SLE overlap görülmemektedir. 30 yaşında kadın hastanın, 30 aydır etanercept kullanım öyküsü vardır. Hastanın renal biyopsisinde diffuz proliferatif immun kompleks glomerulonefrit, immun kompleks vaskülopati, diffuz proliferatif lupus nefriti görülmüştür. 3 aydır adalimumab kullanan 52 yaşında kadın hastanın renal biyopsisinde fokal proliferatif lupus nefriti görülmüştür. 4 aydır etanercept kullanan 55 yaşında erkek hastanın renal biyopsisinde pauci immun nekrotizan cresenrik glomerulonefrit görülmüştür. 10 aydır infliximab kullanan 64 yaşında kadın hastanın renal biyopsisinde Pauci immun nekrotizan, kresenrik glomerulonefrit, AA amiloidoz görülmüştür. 6 aydır etanercept kullanan 55 yaşında kadın hastanın renal biyopsisi membranöz glomerulonefrit renal vaskülit ile uyumlu gelmiştir. Bu çalışmada anti-TNF tedavinin etyolojik rolü glomerulonefritin, ilaç kullanımı ile zamansal ilişkisini desteklemektedir. Anti-TNF tedavinin RA ilişkili nefropatiyi induklediği ya da otoimmun disregulasyona bağlı neden olduğu düşünülmektedir. Geçmişte böbrek hastalığı öyküsü olmayan hastalarda yeni başlangıçlı serolojik bulgular bunu desteklemektedir. Her üç ilaçta da bulguların görülmesi, ilaca spesifik bir bulgu olmadığını göstermektedir. Anti-TNF tedavisi başlamadan önce hastalardan ANA, anti ds DNA, ANCA tetkikleri istenmelidir (Stokes 2005).

Etanercept kullanımına bağlı olarak, kütanöz lökoklastik vaskülit, romatoid nodüllerde artış, ANCA ilişkili vaskülit görülmüştür. Bunların temelinde immunolojik temel olabileceği düşünülmektedir (Stokes 2005).

1990-2008 yıllarında yayınlanan literatürlerden yapılan derlemede, anti-TNF kullanımına bağlı gelişen otoimmun hastalıklar 379 vaka sunumu ile değerlendirilmiştir. Vakaların %80'inde RA'ya bağlı kullanım vardır. Anti-TNF kullanımı ile, otoimmun hastalıklar, öncelikle kütanöz vaskülit, lupus benzeri sendrom, sistemik lupus eritamatozus ve intersitisyel akciğer hastalığı ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda, sarkoidoz, antifosfolipid sendrom ile ilişkili özellikler, otoimmun hepatit ve üveit tanımlanmıştır (Ramos-Casals 2008).

1990-2006 yılları arasında yayınlanan literatürlerde, 233 otoimmun hastalıklarla ilişkili vaka bulunmuş, bunların 113 vaskülit, 92' si lupus, 24 intersitisyel akciğer hastalığı, 4 tanesi diğer hastalıklar şeklindedir. Hastaların 187 (%83)'ü romatoid artrit nedeniyle anti-TNF ilaç kullanmaktadır. 17' si crohn, 7' si ankilozan spondilit, 62 si psöriatik artrit,

5' i juvenil artrit, 3 tanesi diğer hastalıklar için kullanılmaktadır. 105 hasta infliksimab, 96 hasta etanercept, 21 hasta adalimumab diğer anti-TNF ajanlar 3 hastada kullanılmıştır. 92 vaka sunumu lupus ile ilgilidir, (infliksimab 40 kişi, etanercept 37 kişi, adalimumab 15 kişi) 113 hasta vaskülit ile ilgilidir (etanercept 59, infliksimab 47, adalimumab 5 kişi diğer ajanlar 2 kişi-vaka), lökostatik vaskülit vaskülitin en sık görülen tipidir, en sık cilt bulgusu purpuradır. 24 vaka anti TNF kullanımına ilişkin intersitisel AC hastalığıdır (Ramos-Casals 2007).

2006 yılında Fransa'da yapılan çalışmada, 39 vaka incelenmiştir, bunların 32'si kadındır, anti-TNF tedavisi sırasında gelişen vaskülitler incelenmiştir. 34 hasta RA, 2 hasta juvenil romatoid artrit, 2 hasta ankilozan spondilit, 1 hasta psöriatik artrit tanısı ile takiplidir. 21 hasta etanercept, 15 hasta infliksimab, 2 hasta adalimumab, 2 hasta diğer anti-TNF ajanlarını kullanmaktadır. Tedavi süresi ortalaması 9,6 aydır. Vaskülit; deri tutulumu 32 hastada, periferik sinir sistemi tutulumu 9 hastada, böbrek tutulumu 7 hastada, santral sinir sistemi 3 hastada, plevra 2 hastada, perikardiyum 2 hastada, akciğer safra kesesi kalp tutulumu 1'er hastada görülmüştür. 3 hastada renal biyopsi yapılmış, ekstrakapiller Ig A depolanması glomerulonefrit ve glomeruler skleroz görülmüştür (Saint 2006).

Anti-TNF kullanımına bağlı lupus benzeri sendrom bir vakada incelenmiştir. 62 yaşında RA tanısı ile takipli kadın hastada, etanercept başlandıktan 2 ay sonra kaşıntılı fotosensitivite döküntü görülmüştür. TNF alfa kullanımına bağlı lupus like sendrom sıklıkla etanercept ve infliksimab kullanımına bağlıdır (Williams 2011).

Romatoid artrit nedeniyle etanercept kullanan bir hastada, akut böbrek yetmezliği ve ANCA+ nekrotize kresentrik glomerulonefrit görülmüştür. Bu ilacın bazı kişilerde vaskülitte zemin hazırlayabileceği veya şiddetlendirebileceği düşünülmüştür (Doulton 2004).

Yapılan bir çalışmada, 45 yıldır seropozitif RA tanısı ile takipli, 66 yaşında kadın hastanın, izonyazid profilaksisi başlandıktan 3 gün sonra başlayan sistemik ödem, genel halsizlik, 5 gün sonra yapılan idrar örneğinde 4 pozitif proteinüri, mikroskopik hematüri, serum total protein ve albumin düşüklüğü, 24 saatlik idrarda 12 gr proteinüri, BUN ve kreatinin seviyelerinde yükseklik, GFR'de düşüklük saptanmış, yapılan incelemede, izonyazid kullanımına bağlı minimal change nefrotik sendromu olduğu düşünülmüştür.

Antitüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisine bağılı intersitisyel nefrit ve glomeruller anormalliğe neden olduğunu bildiren birkaç vaka bildirilmiştir (Mori 2011).

Bizim çalışmamızda anti-TNF kullanan grupta hiçbir hastada ilaç kullanımına bağılı glomerulonefrit ya da vaskülit izlenmemiştir. Ancak hasta sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif olması bu durumu etkilemiş olabilir. Ayrıca hastaların çoklu ve uzun süreli ilaç kullanımının olması, yan etkiye neden olan ilacın tesbitini zorlaştırmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, hastaların çoklu ilaç kullanımı, glomeruler filtrasyon hızını değerlendirmek için teknesyum 99 DTPA kullanılmaması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Hastaların belli bir süre izlenmesi ve takip edilmesi, gerçekleştirilecek çalışmalardan elde edilecek verilerin güvenilirliğini arttıracaktır.

## 6. SONUÇ

RA'da böbrek yetmezliği primer hastalığı kötüleştirir, kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini ve mortaliteyi artırır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. RA tedavisinin düzenlenmesi, uygun ilaçların seçilebilmesi, nefrotoksik etkileri olabilecek ilaçların doz ayarlamasının yapılması için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Kreatinin böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır ancak, RA gibi kas kitlesinin azaldığı hastalıklarda orta dereceli böbrek yetmezliği varlığında normal sınırlarda olabileceği için yanlış değerlendirmeye sebep olabilir. Bu nedenle tek başına güvenilir bir parametre değildir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için glomeruler filtrasyon hızını değerlendiren hesaplama yöntemleri ve idrar analizi kullanılabilir. Bu yöntemlerden RA için hangisinin daha uygun olduğunu belirlemek için daha büyük kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

İlaç kullanımına bağılı olarak böbrek fonksiyonları etkilenebilir. Anti-TNF ilaçların böbrek üzerine olumlu ve olumsuz etkileri literatürde belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda RA tanısı ile takipli hastalarda anti-TNF ilaç kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Ancak bu ilaçların olası yan etkilerine yönelik hastaları yakından takip etmek, erken tanı ve tedavi imkanını sağlayacaktır. Bu konu hakkında büyük, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- Akar S, Solmaz D. Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):79-85
- Akıncı Tan A. Felty Sendromu In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:483-86
- 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 Rheum* 2010;62(9):2569-81.
- Al-Osali ME, Al-Qassabi SS, Al-Harathi SM. Assessment of glomerular filtration rates by cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations in a cohort of omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014 Feb;14(1):e72-9.
- Anders HJ, Rihl M, Vielhauer V, Schattenkirchner M. Assessment of renal function in rheumatoid arthritis: validity of a new prediction method. *J Clin Rheumatol*. 2002 Jun;8(3):130-3.
- Ardıçoğlu Ö. Romatoid artrit tedavisi. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:531-38
- Arreola-Guerra JM, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Performance of MDRD-IDMS and CKD-EPI equations in Mexican individuals with normal renal function. *Nefrologia*. 2014 Sep;34(5):591-8.
- Aydın G. Romatolojide glukokortikoidler. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:299-320
- Battistone M J, Williams H J.(Çeviri: Kozanoğlu E M). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 3:metotreksat. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;43,p: 449-460.
- Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82:375-81
- Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsni F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski JM, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerularfiltration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv122-30.

- Brasington R D (Çeviri: Çakırbay H). Romatoid Artrit Klinik Özellikleri. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;72,P:763-772
- Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP,Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 206-231.
- Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP,Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 206-231.
- Bütün B.Polimiyalji Romatika ve Dev Hücreli Arterit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2449-2464
- Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N,Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa Study. Rheumatol Int 2012; 32(4):895-908.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos İnt 2007;18:1319-28
- Capell H A, Madhok R.(Çeviri: Özdemir F). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 2: sulfasalazin. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;42,p:437-448.
- Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2005 Dec;20(12):2824-6. Epub 2005 Oct 4.
- Cojocaru M, Cojocaru M İ, Sılosı I, Vrabie C D, Tanasescu R. Extra-Articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. A Journal Of Clinical Medicine.2010;5,4.
- Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases. Southern Medical Journal. 2005;98:185-91
- Compston JE, VEDI S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. Bone turnover in nonsteroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53(3):163-6.
- Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. Autoimmun rev.2010;9:431-5.
- Cush J, Kavanaugh A.(Çeviri:Bodur H).Tnf- $\alpha$  blokör tedaviler. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;49,p:501-518.
- Cutolo M, Serio B, Accardo S.Androgens in rheumatoid arthritis.Rheumatology in europe 1995;supp2:211-214

- Çetin Yıldırım G. Romatoid Artrit Klinik Bulguları ve Tanısı. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):15-20
- Daoussis D, Panoulas V, Toms T, John H, Antonopoulos I, Nightingale P, Douglas KM, Klocke R, Kitis GD. Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R116.
- Demir M, Aslan Ö, Atay A, Köseoğlu M H, Barış N, Çuhadar S. GFH Hesaplamasında Kullanılan MDRD Denklemi ile extended-MDRD ile Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8(3): 111-116.
- Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 2004 Sep;62(3):234-8.
- Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p: 2199-2220
- Ergin S. Romatoid artrit etyopatogenez ve patoloji. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:457-468.
- Farrant Jm, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis part 1: Synovitis. *Skeletal Radiol* 2007;36:269-79
- Forman J P. Renal diseases in patient with rheumatoid arthritis. <http://www.uptodate.com/contents/renal-disease-in-patients-with-rheumatoid-arthritis> 2014
- Furst D E, Clements P J.(Çeviri:Yener M).İmmüno-supresifler. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;45,p:471-480.
- Genovese M C, Harris JR E D. (Çeviri: Sivrioğlu K). Romatoid Artrit Tedavisi. In Harris JR E D ,Budd R C , Genovese M C, Frestein G S, Sargent J S, Sledge C B. *Kelley Romatoloji*. Çeviri editörü: Arasıl T. Güneş Kitabevi. Ankara 2006; Bölüm 67.S: 1079-100.
- Giles J T, Bathon J M (Çeviri: Şenel K, Baykal T).Romatoid artrit tedavisi:sinovit. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;84,p:887-896.
- Giles J T, Bathon J M. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hoechberg M C, Silman A J, Smolen J S Weinblatt M E , Weisman M H. *Rheumatology*. 4 Edition. Mosby, 2008;82,P:887-95.

- Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M, Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):2019-24.
- Göğüş F, Ataman Ş. Biyolojik Tedaviler. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:339-354
- Göğüş F. Sistemik lupus eritematozus. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2393-2408.
- Gür A, Oktayoğlu P. Romatoid artrit laboratuvar bulguları. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:499-505
- Gürer G. Erişkin still hastalığı. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:487-497
- Gürer G. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, analjezikler, kas gevşeticiler In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:287-298
- Hall G, Spector T. Rheumatoid Arthritis and Oestrogens. *Rheumatology In Europe* 1995;supp2:209-211
- Haque J, Bathon JM. Rheumatoid arthritis. In: Fiebach, Nicholas H, Kern, David E et al (eds). *Principles of ambulatory medicine*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007:1255-80
- Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollersten RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine(Baltimore)* 1990;69:81-91.
- Haris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Ed.): *Textbook of Rheumatology*, 4th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1993; pp.833-874
- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb;63(2):206-13.
- Hougardy JM, Delanaye P, Le Moine A, Nortier J. Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses. *Rev Med Brux.* 2014 Sep;35(4):250-7
- Hueber A J, Tunc A, Schett G, Manger B. Anti-Tumour Necrosis Factor Atherapy In Patients With Impaired Renal Function. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:981-982.
- Inker A L. Assessment of kidney function. [http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?source=see_link) 2014

- Kamalı S. Romatoid Artrit Tedavisinde Gelecekte Neler Var? *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):86-92
- Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4.
- Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal diseases and incidence of renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007;26(12):2089-95.
- Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikostreoid antagonistleri ve ACTH. Kayaalp SO (ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2005:1079-107
- Keser G, Direskeneli H, Akkoç M, et al. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
- Keystone E, Haraoui B.,(Çeviri: Soyupek F). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4:leflunomid. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;44,p:461-470.
- Korhonen PE. How to assess kidney function in outpatient clinics. *Int J Clin Pract*. 2015 Feb;69(2):156-61.
- Krause M W , Shah V S.(Çeviri: Murat Sipahioğlu).Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım. In: Andreoli T E, Carpenter C C J, Griggs R C (Eds).*Cecil Essentials Of Medicine*.7.Baskı.Nobel Yayınevi 2008;26pp:278-284.
- Kronbichler A. Mayor G. Renal İnvolvement İn Aotuimmune Connective Tissue Diseases. *BMC Medicine* 2013;11:95.
- Learch T J (Çeviri: Levent A).Romatoid artritın görüntüleme yöntemleri. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;75,p:793-800.
- Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu MS, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;9(4):720-7.
- Luthra HS. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (ED). *Arthritis and allied conditions*, 14th ed. Philadelphia: Lea and Febiger,2001
- Macgregor A J, Silman A J (Çeviri: Karaoğlan B, Günendi Z). Sınıflandırma ve epidemiyoloji. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;71,p: 755-762.

- Martínez-Martínez MU, Mandeville P, Llamazares-Azuara L, Abud-Mendoza C. CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nefrologia*. 2013 Jan 18;33(1):99-106.
- Mohamed RH, Zayed HS, Amin A. Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):729-37.
- Mori S, Matsushita Y, Arizono K. Minimal-change nephrotic syndrome associated with isoniazid in anti-tuberculosis chemoprophylaxis for a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2011;50(3):253-7.
- Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2064-9.
- Nobre CA, Callado MR, Rodrigues CE, de Menezes DB, Vieira WP. Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Mar-Apr;50(2):205-10.
- O'dell J R, Immboden J B, Miller L D. Romatoid Artrit (çev: Arasıl T.) In: Imboden J B, Hellmann D B, Stone J H (Ed). *Romatoloji Tanı Ve Tedavi*. Ankara: Güneş Kitabevi 2014, pp. 139-155
- Okamoto H, Cüjec TP, Yamanaka H et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J*. 2008;275:4463-70
- Oliver A M, Clair E W ST. Rheumatoid arthritis c. Treatment and assessment. In: Klippel J H, Stone J H, Crofford L J, White P H. *Primer on the rheumatic diseases*. Thirteenth edition. Springer, NY 2008; Chapter 6, P:133-41
- Özgül A. Spondiloartritler. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitabevleri 2011, p:2263-2284.
- Özkan F, İnci M F, Bakan B. Romatoid Artritin Tanı ve Takibinde Görüntüleme Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):59-65
- Özsoy M H, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu A T, Dinçel V C. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2006;5:3-4.
- Pamuk ON, Donmez S, Pamuk GE, Puyan FO, Keystone EC. Turkish experience in rheumatoid arthritis patients with clinical apparent amyloid deposition. *Amyloid*. 2013 Dec;20(4):245-50.
- Pamuk Ö N, Dönmez S. Romatoid artrit patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):1-7

- Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ, et al. Autoantibodies in early seropozitive rheumatoid arthritis, before and during diseases modifying antirheumatic drug treatment. *J Rheumatol* 2002;29:2513.
- Quinn M A, Gren M J, Emery P (Çeviri: Ardiçoğlu Ö). Erken inflamattuar poliartritlerin değerlendirilmesi ve tedavisi. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;82,p:867-874.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):847-61.
- Resnick D. Rheumatoid arthritis. In Resnick D, Kransdorf MJ eds: *Bone and joint imaging*, 3 th ed. Philedelpia, WB Saunders Company, 2005:226-66
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762-84.
- Safir Stein R L.(Çeviri: Murat Sipahioğlu).Renal Yapının Elementleri Ve Fonksiyonu. In: Andreoli T E, Carpenter C C J, Griggs R C (Eds).*Cecil Essentials Of Medicine*.7.Baskı.Nobel Yayınevi 2008;25pp:267-277.
- Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):710-3.
- Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):191-209; quiz210-2.
- Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Dec;30(3):196-208. Review
- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: Mcgraw-Hill, 2005:1587-612
- Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2012

- Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012
- Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S1.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):625-39.
- Singh R, Cuchacovich R, Huang W, Espinoza LR. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):636-7.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
- Sokumbi O, Wetter D A , Makol A, Warrington K J. Vasculitis Associated With Tumor Necrosis Factor-A Inhibitors. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87(8):739-745.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95.
- Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jul;20(7):1400-6.
- Sturrock R D (Çeviri: Orkun S). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 1: antimalaryaller ve altın. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji.* 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;41,p:433-436.
- Süldür N. Kristal artropatileri. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon.* Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2309-2334.
- Şenel K, Baykal T. Romatoid artrit klinik özellikleri. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji.* Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:469-481
- Şenel S. Romatoid Artritte Laboratuvar. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):54-8

- Şimşek İ. Romatoid artrit hastasının izlemi. Erdem H (Ed). Romatolojide sınıflandırma kriterleri ve ölçüm sonuçları. Abbovie ilaçları bilgilendirme kitapçığı.
- Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2011;13 Suppl 1:S5.
- Tıkız C. Romatoid artritte görüntüleme. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:507-29
- Tokgöz G. Romatoid Artrit: Patogenez-Patoloji. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol* 2001;1(1):1-3.
- Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):59-64.
- Turesson C, Matteson E L. (Çeviri: Uğur M, Uzkeser H) Romatoid artrit eklem-dışı özellikleri ve sistemik tutulum. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;73,p:773-784.
- 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. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722-7.
- Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012
- Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011 May;50(5):619-25.
- Yılmaz S, Erdem H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):21-6

