

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**SİGARANIN ROMATOİD ARTRİTİN KLİNİK VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİNE ETKİSİ**

Dr. Aslı BALABAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2011

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**SİGARANIN ROMATOİD ARTRİTİN KLİNİK VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİNE ETKİSİ**

Dr. Aslı BALABAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. İlknur BAŞYİĞİT

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2011

Etik Kurul Onay Tarihi: 27.10.2009

Sayı: KKA EK 3/9

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca her konuda destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Füsun Yıldız'a, değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, değerli hocamız Sayın Doç. Dr. Haşım Boyacı'ya, tez danışmanlığımı yapan ilgi ve emeğini esirgemeyen, her sıkıntımızda ve mutluluğumuzda başını ağrıttığımız ablamız Doç. Dr. İlknur Başığıt'e;

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Olcay Bulut Bildirici'ye, Dr. Ayşe Pala'ya, Dr. Meryem Bakır'a Dr. Serap Argun Barış'a, Dr. Aysun Şengül'e, Dr. Kübra Gacar'a, Dr. Sibel Arslan'a, Dr. Aysel Karđı'ya, Dr. Esra Kuşlu Uçar'a, Dr. Gonca Örnek Doğru'ya, Dr. Nesrin Turhan'a, Dr. Taha Güllü'ye, Dr. Tuba Önyılmaz'a;

Servis ve bronkoskopi hemşire, personel ekibimiz ve SFT teknisyenlerimize;

Tüm hayatım boyunca yanımda olup, bana sonsuz emek ve destek veren, şevkatlerini esirgemeyen, özellikle biricik babam ve anneme, kardeşlerime;

Yaşamlarına katıldığım andan itibaren sevgi ve desteklerini her daim gördüğüm ve hissettiğim eşimin babası, annesi ve kardeşine,

Hayatımın en değerli varlıkları olan ve her döneminde yanımda olmalarını isteyeceğim, biricik eşim Onur Balaban'a ve canım kızlarım Dilara ve Alya Balaban'a;

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürler...

Dr. Aslı BALABAN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	34
BULGULAR	40
TARTIŞMA	55
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
ÖZET.....	62
ABSTRACT	63
KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RA : Romatoid Artrit

BO : Bronşiyolitis Obliterans

BOOP : Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni

PA : Posterior-anterior

İAH : İnterstisyel Akciğer Hastalığı

YÇBT : Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

BAL : Bronkoalveolar lavaj

RF : Romatoid faktör

HLA : Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MMP : Matriks Metalloproteinaz

IL-1 : İnterlökin1

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

ARA : Amerikan Romatizma Birliğı

PIF : Proksimal interfalengiyal

MKF : Metokarpafalengiyal

MTF : Metotarsofalengiyal

IgG : İmmunglobulin G

IgM : İmmunglobülin M

IgA : İmmunglobülin A
IgE : İmmunglobülin E
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
ANCA : Anti-sitoplazma antikoru
NSAİİ : Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
AA : Sekonder Amiloidoz
RN : Romatoid nodül
İPF : İnterstisyel Pulmoner Fibrozis
NSİP : Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
UİP : Usual İnterstisyel Pnömoni
KDH : Kollojen Doku Hastalıkları
SFT : Solunum fonksiyon testi
DLCO : Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
FOB : Fiberoptik Bronkoskopi
COX-2: Siklooksijenaz
DMARD: Hastalığı Modifiye edici Antiromatizmal İlaçlar
MTX: Metotreksat
SSZ: Sülfosalazin
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Anti-CCP: Anti-siklik sitrülün peptit

CRP: C Reaktif Protein

IV: İntravenöz

IM: İntramüsküler

NaCl: Sodyum klorür

FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

FEV₁/FVC: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümün, zorlu vital kapasiteye oranı

FEF₂₅₋₇₅: Zorlu ekspiratuvar akımın 25-75. saniyesi

TLC: Total akciğer kapasitesi

ERS: Avrupa solunum hastalıkları derneği

SD: Standart deviasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Anti-CCP pozitifliğine göre dağılım.....	43
Şekil 2: RF pozitifliğine göre dağılımı.....	44
Şekil 3: Anti-CCP pozitifliği ile RF pozitiflik ilişkisi.....	45
Şekil 4: Sigara kullanma alışkanlığı ile RF pozitifliği ilişkisi.....	46
Şekil 5: Sigara kullanma alışkanlığı ile Anti-CCP pozitifliği ilişkisi	47
Şekil 6: Sigara kullanımı ile DLCO ilişkisi.....	49
Şekil 7: TLC değerine göre restriktif ve normal hastaların sayısı	50
Şekil 8: RA'li hastalarda cinsiyete göre radyolojik bulgular	51

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Amerikan Romatizma Birliği romatoid artirit tanı kriterleri – 1987.....	8
Tablo 2: Romatoid artrit'in plöropulmoner	16
Tablo 3: Romatoid artrit'de plevral sıvı özellikleri ve histopatolojik bulgular....	18
Tablo 4: Solunum fonksiyon testinde tanımlamalar.....	38
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri.....	41
Tablo 6: Cinsiyete göre laboratuvar bulguları	41
Tablo 7: RF ve Anti-CCP pozitif bulunan hasta sayıları.....	42
Tablo 8: Sigara kullanma alışkanlıkları ile RF pozitifliği ilişkisi.....	45
Tablo 9: Sigara kullanma alışkanlığı ile Anti- CCP pozitifliği ilişkisi.....	46
Tablo 10: SFT bulgularına göre olgu sayısı.....	48
Tablo 11: Toraks BT'ye göre radyolojik bulguların dağılımı.....	51
Tablo 12: BAL bulguları	52
Tablo 13: Sigara içimine göre BAL bulguları.....	53
Tablo 14: Sigara içme alışkanlığına göre BAL sıvısında saptanan hücre hakimiyeti	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) toplumda sık görülen kronik, eroziv, otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrittir. Prevalansı %0.3 ile 2.1 arasında değişmektedir. Primer olarak bir eklem hastalığı görünümünde olmakla birlikte, çeşitli eklem dışı tutulumları da olan sistemik bir hastalıktır (1,2). RA'de görülen eklem dışı lezyonlar arasında, akciğer lezyonları ve plöroperikardiyal lezyonlar da yer almaktadır (3,4). Akciğer lezyonu olarak romatoid nodüller, Caplan sendromu, diffüz interstisyel hastalık, vaskülit, foliküler bronşiolit, bronşiyolitis obliterans (BO) ve bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) gibi hastalıklar görülebilmektedir (5).

RA etyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Etiyolojide hem genetik hem de çevresel birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içimi, özellikle seropozitif erkeklerde hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmekte, ayrıca hastalığın şiddetinin içilen sigara miktarı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6).

RA'li hastalarda akciğer tutulumunu değerlendirmede tek başına posterior-anterior (PA) akciğer filminin tanı değeri %1.6 olarak bildirilmiştir (7). RA ve diğer kollajen vasküler hastalıklar ile ilişkili olan interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı için yapılan çalışmalarda, akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'nin daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur. RA'li olguların akciğer tutulumunda YÇBT ile saptanan lezyonların görülme sıklığı farklılık göstermekte olup, bu oranın %49-81 arasında değiştiği bildirilmektedir (4,8). Asemptomatik ve sigara kullanmayan gruplarla ilgili yapılan az sayıda çalışmada ise YÇBT anormalliği %30-70 arasında değişmektedir (9).

İAH'nın patofizyolojisi ve altta yatan inflamatuvar sürecin anlaşılmasında bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın katkısı gösterilmiştir (10). İAH'da BAL sıvısında hücresel ve hüморal komponentlerdeki farklılıkların ortaya konulması ile BAL tekniği,

bugün birçok hastalığın hem tanısında hem de aktivitesinin ve prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır (11).

Akciğer parankimini, vasküler yapıları, hava yolunu ve plevrayı farklı şekillerde etkileyebilen RA'in akciğer tutulumunun tek başına radyolojik, inflamatuvar veya fonksiyonel parametrelerle izlenemeyeceği açıktır. Bu parametrelerin tümünün asemptomatik hastada tanısal değer taşıyıp taşımayacağı ise net değildir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu daha belirginken, bazı hastalarda eklemlere sınırlı hastalıkla karşılaşılabilmekte, bu farklılığın neden kaynaklandığı ise ortaya konamamaktadır. Yine gerek etyoloji de gerekse hastalık progresyonunda rol oynadığı düşünülen sigara içiminin akciğer tutulumu riskini ve tutulum şiddetini etkileyip etkilemediğinin netleştirilmesi gerekmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı, sigara kullanımının romatoid artritli hastalarda, hastalık şiddetine, akciğer tutulumuna, bronşiyal ve sistemik inflamasyon bulgularına etkilerini araştırmak, bu bulguları sigara içmeyen romatoid artritli hastalarla karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT- TANIM

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen, kronik, multisistemik bir hastalıktır. RA'in en karakteristik özelliği, genellikle periferik eklemlerde simetrik dağılım gösteren inflamatuvar sinovittir (12). Toplumda en sık görülen poliartrit olan RA, kronik, erozif, otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrit olarak tanımlanabilir. Primer olarak bir eklem hastalığı olmakla birlikte çeşitli eklem dışı tutulumları da olan sistemik bir hastalıktır (1,2).

Hastalık eklem sinovyasında yangıyla başlar. Zamanla sinovya da pannus formasyonu oluşturup kırıldak kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (13-15).

RA prevalansı %0.3 ile 2.1 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans %0.49 olarak bildirilmiştir (16). Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (3). Hastalığın başlangıç yaşı değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla 20-50 yaşlar arasındadır (3,17). Akciğer tutulumu RA'de sık görülmekte fakat prevalansı ve nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Plöropulmoner komplikasyonlar, hastalığın morbidite ve mortalitesini arttıran faktörlerden biridir (18). RA seyrinde gelişebilecek akciğer, plevra sorunlarından pulmoner nodül oluşumunun ve plörezinin RA için özgül olabileceği ileri sürülmektedir (19). Şiddetli kronik artiküler hastalıkta, romatoid faktör (RF) titresi yüksek olan hastalarda, kutanöz vaskülit, miyokardit, perikardit, oküler inflamasyon ve Felty sendromu gibi diğer sistemik komplikasyonların varlığında plöropulmoner komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmiştir (18). Altmışsekiz RA hastasını içeren prospektif bir çalışmada en yaygın akciğer anormalliğinin bronşektazi olduğu (%30.5), bunu akciğer nodüllerinin (%28) ve

hava hapsinin (%25) izlediği bildirilmiştir (8). Bazı çalışmada olguların %65'inde retiküler opasiteler görülmüştür (20).

2.2. ETYOLOJİ

Romatoid artrit etyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Etyolojide hem genetik hem de çevresel bir çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Etyolojik faktrlerin çeşitli aşamalarda etkili olduğu, genetik faktrlerin %15, genetik olmayan faktrlerin %85 oranında etkili oldukları düşünülmektedir. Genetik faktrler hastalığın nihai görünüşünü belirlerken, genetik olmayan faktrlerin ise artrit oluşumunu tetikleyen başlangıç uyarısını yaptıkları sanılmaktadır (21,22).

RA etyolojisinde bugüne kadar rol aldığı sanılan etyopatogenetik faktrler; genetik, infeksiyöz, immünolojik ve çevresel faktrler olarak sıralanabilir.

2.2.1. Genetik

Genetik hem RA gelişme riskinin hem de hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde oldukça anlamlı bir rol oynamaktadır. İvizlerde yapılan çalışmalar, monozigotik ikizlerde yaklaşık %20, dizigotik ikizlerde yaklaşık %5'lik bir uyumu göstermiştir. Monozigotik ikizlerdeki bu veriler, genetiğin önemini göstermekle birlikte tek önemli faktör olmadığını vurgulamaktadır. Bu fark romatoid artrit gelişimindeki genetik temele işaret etmektedir (22,23).

Bugüne kadar risk faktörü olarak en iyi belirlenmiş olan gen HLA (Human Leukocyte Antigen- İnsan Lökosit Antijeni)'dir. HLA genleri immün sistemde antijenlerin T hücrelerine sunulması ve bu hücrelerin aktivasyonunda rol oynarlar. 1978

yılında yapılan bir çalışmada, HLA-DR ve romatoid artrit arasında bir genetik bağlantı tespit edilmiştir (24). Ancak yeni çalışmalarda, HLA ve romatoid artrit arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminden diğer bir deyişle sinovite olan yatkınlığından çok, hastalığın şiddeti ve kronikliğe gidiş eğilimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin HLA DRB1 pozitif hastalarda romatoid artrit daha ciddi bir formu olan Felty sendromu gelişme riski daha yüksektir (25).

2.2.2. İnfeksiyonlar

Romatoid artrit gelişimini infeksiyöz ajanların tetiklediği fikri uzun süre incelenmiş fakat epidemiyolojik çalışmalar sonucu enfeksiyonların romatoid artrit gelişiminde majör bir rolü gösterilememiştir (26). Ancak sinoviyal sıvıdaki bakteriyel DNA'nın saptanmasını sağlayan PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) teknikleri ile, romatoid artritli hastaların sinovyal hücrelerinde yüksek oranda başlıca, deri ve mukoza orjinli olmak üzere bakteriyel nükleotid dizilerinin bulunduğu saptanmıştır (27).

Virüslerin genetik olarak duyarlı kişilerde artriti tetikleyici görev yapabileceği düşünülmektedir. Etken olduğu düşünülen virüsün hücre içerisinde kısıtlanmış ekspresyonu olan ve organizmanın savunma mekanizmalarından etkin olarak saklanabilen yapıda olması gereklidir. Etyopatogeneizde rolü olabileceği düşünülen bakteriler arasında; Mikobakteria, Streptokokkus, Mikoplazma, Escherichia coli, Helikobakter pylori, Virüsler arasında; Rubeola, Ebstein-Barr, Parvovirus ve Lentivirüsler sayılabilir.

2.2.3. İmmün Sistem Bozukluğu

T hücrelerinin romatoid artrit patogenezinde kritik önemi vardır. Romatoid artrit patogenezini açıklayan bir hipotezde; romatoid artrit antijenler tarafından yürütülen ve T hücre bağımlı bir hastalık olduğu ve inflamatuvar olayların CD₄ (+) T hücrelerinin sinoviyal dokudaki antijenleri tanımaları sonucu başlatıldığı öne sürülmüştür. Ancak farklı romatoid artrit hastalarının sinoviyalarında özel ve ortak bir antijene rastlanmamıştır (28). Başka bir hipotezde ise bir lenfoproliferasyon anomalisi ile periferik tolerans mekanizmasının bozulması ve sonuçta T hücre hemostazındaki bozulmanın hastalığı tetiklediği öne sürülmüştür (29). Buna göre romatoid artrit hastalarında immün sistem, kendi kendine aktivite kazanan fazla sayıda fonksiyonel T hücresi içermektedir.

2.2.4. Çevresel Faktörler

Cinsiyet, Yaş ve Gebelik

RA kadınlarda baskın olan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Kadınlar erkeklerden 3 kat daha fazla etkilenirler, bu farkın nedeni açık değildir. Ancak kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

Gebelik ve oral kontraseptiflerin romatoid artrit gelişiminde koruyucu etkisi vardır (31). Çocuk sahibi olmamanın romatoid artrit için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32). Östrojen içeren oral kontraseptifler, hastalığın başlangıcını ya da seyrini etkilemekte ve bu durum da östrojen hormonunun hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (30).

Sigara

Sigara içimi, RA etyolojisinde rol oynadığı kanıtlanmış tek çevresel faktördür (21). Sigara kullanımı, RA gelişiminde anlamlı risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki özellikle erkeklerde ve romatoid faktör pozitif hastalığı olanlarda güçlüdür. Sigara içen RA'li olgularda, RF pozitifliğinin akciğer tutulumu için bir risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (33-35). Literatürde sigaranın İAH gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (5,36,37).

2.3. PATOGENEZ

Hastalığın erken dönemlerinde sinoviyal zar hiperemik, ödemli ve kalınlaşmış olup, sonraları eklem boşluğunu dolduracak biçimde villuslar oluşturur. Eklem kıkırdağı ile sinoviyal zarın birleşme yerinde oluşan granülasyon dokusu (pannus) kıkırdağa yayılmaya başlar. Sinoviyal sıvı artmış ve bulanık olup, viskozitesi azalmıştır. Daha sonraları pannus kalın bir fibröz doku oluşturarak eklem fibröz ankilozlaşmasına yol açabilir.

RA'deki eklem hasarı, sinoviyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinovitler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler, matriks metalloproteinazlar (MMP), sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (38). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar, yeni kan damarları oluşumunu arttırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (39,40).

2.4. TANI

Progresif, kronik bir hastalık olan RA'de erken tanı koymak önemlidir. RA tanısı için altın standart kabul edilebilecek bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Tanı, genellikle klinik olarak konur. Romatoid faktörün pozitif olması ve diğer laboratuvar bulguları RA için özgün değildir. Ayırıcı tanıda radyolojik bulgular da önemlidir (41).

RA tanı kriterleri, Amerikan Romatizma Birliği (ARA) tarafından 1958 yılında tanımlanmış, 1987 yılında revize edilmiştir ve bugün halen RA tanısında kullanılmaktadır (Tablo 1) (42).

Tablo 1: Amerikan Romatizma Birliği romatoid artirit tanı kriterleri - 1987

KRİTERLER	AÇIKLAMA
1. Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren eklem sertliği
2. En az 3 eklemdede artrit	En az 3 eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile birlikte olan artrit
3. El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik
4. Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral artrit (PİF, MKF ve MTF'de mutlak bilateral tutulum olmayabilir)
5. Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller
6. RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA için tipik erozyonların gösterilmesi

PIF: Proksimal interfalengial, MKF: Metokarpofalengial, MTF: Metotarsafalengial

*Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 bulgu da en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

2.4.1 Romatoid Faktör

IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur. Bu otoantikorlar IgM, IgG, IgA ve IgE cinsinden olabilirler. Yapılan çalışmalarda, RA için RF cevabı açısından en önemli genetik belirleyicinin HLA lokusu olduğu gösterilmiştir. RA daha çok kadınlarda görülmesine rağmen, RF sıklığı ve titresini erkeklerde biraz daha fazladır (43). Romatoid faktörün pozitifliği ile birlikte hastalığın başlangıcından itibaren ilk 2 yıl içinde, eklem hasarı ve erozyon gelişimi riski %70 oranında artar.

RF'ün pozitif olduğu hastalıklar:

Romatoid faktörün varlığı RA için spesifik değildir. Romatoid faktör sağlıklı kişilerin %10-20'sinde pozitiftir. RA'in dışında romatoid faktör pozitifliği ile ilişkili durumlar aşağıda sıralanmıştır.

Romatizmal hastalıklar; Sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjögren sendromu, Skleroderma, Juvenil kronik artrit, Psöriatik artrit, Mikst bağ dokusu hastalığı, Gut

Viral enfeksiyonlar; AİDS, İnfeksiyöz mononükleoz, İnfluenza, Hepatit

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar; Lepra, Sifilis, Tüberküloz, Brusella, Salmonella, Subakut bakteriyel endokardit

Paraziter enfeksiyonlar; Tripanozomiyazis, Visseral Layşmanyazis, Şistozomiyazis,

Kanserler; Lösemi, Lenfoma, Myelom

Diğerleri; Sarkoidoz, Karaciğer hastalığı vd.

2.4.2. Romatoid Artritin Eklem Bulguları

Başlangıçta eklemlerde ağrı, şişlik ve hassasiyet iyi lokalize edilemeyebilir. Etkilenen eklemlerde hareket ile artan ağrı, yerleşmiş RA'in en yaygın görülen bulgusudur. Genellikle eklem tutulumunun derecesi ile uyumludur ancak her zaman inflamasyonun derecesi ile korelasyon göstermez. Yaygın tutukluk sıktır ve sıklıkla hareketsizlik dönemlerinden sonra en fazladır. Bir saatten fazla süren sabah sertliği, inflamatuvar artritin hemen hemen hiç değişmeyen belirtisidir ve inflamatuvar olmayan çeşitli eklem hastalıklarından ayırmada kullanılabilir. Fakat inflamatuvar olmayan artritlerde de sıklıkla sabah sertliği bulunabilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda halsizlik, kolay yorulma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yapısal belirtilere rastlanmaktadır. Ara sıra 40 °C'ye kadar yükselen ateş olsa bile, 38 °C'nin üzerinde ateş yükselmesi nadir görülür ve enfeksiyon gibi araya giren bir sorunu düşündürür (12).

Klinik olarak sinovyal inflamasyon şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına yol açar. Başlangıçta eklem fonksiyonundaki bozulma, ağrı ve inflamasyondan kaynaklanır. Sakatlık, agresif RA'in sık rastlanan erken özelliklerinden biridir. Fizik muayenede sıcaklık, özellikle diz gibi eklemlerde belirgindir fakat eritem nadirdir. Ağrı; sıklıkla bol miktarda ağrı lifleri bulunan, gerilmeye veya şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden kaynaklanır. Eklem şişmesi sinovyal sıvının çoğalmasından, sinovyumun hipertrofisinden ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta hareket ağrı ile kısıtlanmaktadır. İnflamasyonlu eklem, eklem hacmini arttırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyonda tutulur. Daha sonra ise fibröz ya da kemik ankilozlar veya yumuşak doku kontraktürleri sabit deformitelere yol açar (12).

İnflamasyon, herhangi bir diartroidal eklemi etkileyebilirdese, sıklıkla proksimal interfalangial, metakarpofalangial eklemler gibi belirli eklemleri tutar ve simetrik artirite neden olur. Distal interfalangial eklemler nadiren tutulur. El bileklerinin sinoviti RA'in hemen hemen değişmez bir özelliğidir ve hareket kısıtlılığına, deformiteye, median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. Dirsek eklemine sinoviti, genellikle

hastalığın erken dönemlerinde gelişebilen fleksiyon kontraktürlerine neden olur. Diz eklemi, sinovyal hipertrofi, kronik efüzyon ve sıklıkla görülen ligament gevşekliği ile sık tutulan eklemlerden biridir. İnflamasyonlu sinovyumun popliteal aralığa doğru genişlemesi nedeniyle dizin arkasında ağrı ve şişliğe neden olabilir (Baker kisti). Ayağın ön kısmı, ayak bilekleri ve subtalar eklemlerdeki artrit, hareket ile artan şiddetli ağrıya ve bir dizi deformitelere neden olabilir. Aksiyal tutulum sıklıkla üst servikal omurga ile sınırlıdır. Lomber omurganın tutulumu görülmez ve alt bölgelerdeki ağrıyı romatoid inflamasyona bağlamak doğru değildir. Nadiren üst servikal omurganın sinovyal eklemlerinden ve bursalarından kaynaklanan inflamasyon atlantoaksiyel subluksasyona yol açar. Bu durum sıklıkla oksiputta ağrı olarak ortaya çıkar, fakat nadiren omurganın kompresyonuna yol açabilir (12).

Devam eden inflamasyon ile bir dizi karakteristik eklem değişiklikleri gelişir. Bunlar; yumuşak doku destek yapılarının gevşekliği, ligamentlerin, tendonların ve eklem kapsülünün zayıflığı ya da hasarı, kıkırdak yıkılımı ve kas dengesizliği olarak sıralanabilir. Elde oluşan karakteristik değişiklikler şunlardır:

1. Sıklıkla proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile birlikte, parmaklarda unlar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon (“Z” deformitesi)
2. Distal interfalangial eklemlerin kompensatuar fleksiyonu ile birlikte, proksimal interfalangial eklemlerin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi)
3. Proksimal interfalangial eklemlerin fleksiyon kontraktürü ve distal interfalangial eklemlerin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi)
4. Birinci interfalangial eklem hiperekstansiyonu ve birinci metakarpofalangial eklem fleksiyonu sonucu, baş parmak hareketlerinde ve çimdikleme işlevinde kayıp (12).

Ayakta görülebilen tipik eklem değişiklikleri; ayağın arkasının eversiyonu (subtalar eklem), metatars başların plantar subluksasyonu, ayağın önünün genişlemesi, halluks valgus ve parmakların lateral deviasyonu ile dorsal subluksasyonudur (12).

2.4.3. Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları

Romatoid artrit sistemik bir hastalıktır, eklem bulgularının yanı sıra birçok hastada fazla ağrılı olmaksızın, iyi kontrol edilebilen, bazılarında da çok ciddi olabilen eklem dışı belirtilere neden olur.

2.4.3.1. Romatoid Nodüller

Romatoid nodüller seropozitif RA'in en önemli bulgularından olup, hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. Nodüllerin nasıl ortaya çıktığı tartışmalıdır. Bazı otörler lokal bir vaskülit nedeniyle oluştuğunu düşünürken, diğerleri travmatik faktörlerden bahsetmektedir. Bir kısım nodüllerin ortaya çıkışında ise metotreksatin rolü tartışmasızdır.

Nodüller hemen her yerde ortaya çıkabilirler ancak genellikle vücudun basınç gören yerlerinde oluşurlar. Özellikle dirsek, parmak eklemleri, iskiyal ve sakral prominenslerin üzerinde, oksipital deri ve aşil tendonunda görülürler. Fizik muayenede serttirler, travmatize olmadıkça genellikle hassas değildirler. Boyları birkaç milimetre ile 2-3 cm arasında değişir. Karakteristik bir histolojik yapısı vardır; merkezlerinde histiyositlerle çevrili fibrinoid nekroz, etraflarında ise fibroblastlar bulunur. Plevra, akciğer, karaciğer gibi iç organ nodülleri de tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, iç organ nodüllerinin uluslararası literatürde yayınlananlara göre daha nadir görüldüğü belirtilmektedir (44).

2.4.3.2. Hematolojik Bulgular

RA'de anemi siktir. Beslenme bozukluğu gösteren, fazla ilaç kullanan ve gastrointestinal kanaması olanlar ile aktif ve progresif hastalığı bulunanlarda anemi daha sık ve ağırdır. RA'de 4 tip anemi görülebilir.

1. Tipik RA anemisi: Normokrom, normositer, demir tedavisine iyi cevap vermeyen ve kronik hastalık anemisine benzeyen bir anemidir. Demir ve demir bağlama kapasitesi azalmış olup kemik iliği, lenf düğümleri ve sinoviyada bol miktarda demir sekestrasyonu ve yetersiz bir eritropoez vardır.
2. Demir eksikliği anemisi: Genellikle ilaçlara bağlı gastrointestinal kanamalar sonucu gelişir. Demir bağlama kapasitesi yüksek olup demir tedavisine iyi cevap verir.
3. Makrositer anemi: Hakiki pernisiyöz anemi nadir olup folik asit yetersizliği ya da sitotoksik ilaç tedavisine bağlı kemik iliği süpresyonuna bağlıdır.
4. Felty sendromundaki anemi: Hipersplenizme bağlı olan bu aneminin oluşumunda eritrositlerin dalakta sekestre olmalarının ve hemolitik komponentin de rolü vardır (45).

Nötropeni ağırlıklı lökopeni, romatoid artrit ve splenomegali ile birlikte olan Felty sendromunun özelliğidir. Anemi ve poliadenopati gibi diğer belirtiler de mevcuttur. Kural olarak uzun süren, seropozitif, sıklıkla nodüllü ve antinkleer faktörler ve kompleman yetersizliği ile birlikte olan romatoid artritlerde ortaya çıkan Felty sendromu nadir ve ürkütücü bir romatoid artrit komplikasyonudur.

2.4.3.3. Kardiyak Bulgular

Romatoid artrit seyrinde en sık görülen kardiyak bulgu perikardittir. Sıklıkla asemptomatiktir, seropozitif ve nodülleri bulunan hastalarda gözlenir. RA'in medikal

olarak kontrol altına alınması ile genellikle perikardit de düzelir (46). Doğrudan RA ile ilişkili kardiyak tutulum nadirdir. RA'li hastalar koroner arter hastalığına bağlı anlamlı olarak daha fazla morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Bunun nedenleri açık değildir, ancak kronik inflamasyon, kullanılan bazı medikasyonlar ve sedanter hayat şeklinin hepsi anlamlı risk faktörü olabilir. Perikardiyal efüzyon sıktır (ekokardiyografi ile hastaların %50'sinde), ancak genellikle asemptomatiktir. Nadir olarak romatoid nodüller iletim sistemi üzerinde ortaya çıkabilir ve kalp bloğuna neden olabilir (47).

2.4.3.4. Oftalmolojik Bulgular

RA'in gözdeki en sık bulgusu sekonder Sjögren sendromuna bağlı keratokonjonktivitis sicca'dır (48). Kserostomi, episklerit, sklerit ve ülseratif keratit diğer nadir görülen göz tutulumlarıdır.

2.4.3.5. Nörolojik Bulgular

Tarsal ve karpal tünel sendromu gibi periferik sinir tuzak sendromları RA'de sıktır. Vaskülit, mononöritis multipleks ve bir seri nörolojik probleme neden olabilir. Santral sinir sisteminde romatoid nodüller bildirilmiştir ancak nadirdir ve genellikle asemptomatiktir (47).

2.4.3.6. Romatoid Vaskülit

Uzun sürmüş ve ağır seyreden sero-pozitif, nodüllü romatoid artrit hastalığının seyri sırasında bazen periartritis nodozayı taklit eden sistemik vaskülit tablosuna rastlanabilir. İmmünkompleks mekanizmasıyla oluşmuş bir vaskülit söz konusudur. Bu romatizmal

vaskülit esnasında; polinükleer hücrelerin anti-sitoplazma antikoru (ANCA) ya da anti-endotelyal hücre antikoru, kompleman düşüklüğü veya kriyoglobülinemi bulunabileceği belirtilmektedir.

Romatoid vaskülit en agresif formunda polinöropati ve mononöritis multiplekse, deri ülserasyonu ve nekrozuna, parmak uçlarında gangrene ve visseral infarktüse neden olabilir. Kutanöz vaskülit, genellikle tırnak yataklarında, tırnak diplerinde ve parmak uçlarındaki yumuşak dokuda küçük kahverengi leke kümeleri şeklinde başlar. Özellikle alt ekstremitede daha büyük iskemik ülserler gelişebilir. Akciğerler, kalınbağırsak, karaciğer, dalak, pankreas, lenf nodları ve testislerin vaskülitik tutulumunun yanı sıra, romatoid vaskülitte ikincil miyokard infarktüsü de bildirilmiştir. Renal vaskülit nadirdir (12).

2.4.3.7. Renal Tutulum

Renal tutulum RA'de nadirdir. Fakat düşük dereceli membranöz nefropati, glomerülonefrit, vaskülit ve sekonder amiloidoz görülebilir. Renal değişiklikler genellikle ilaç toksisitesine bağlıdır. Özellikle altın tuzları, D-Penisilamin, siklosporin ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) renal tutulumdan sorumlu olabilmektedir (45).

RA batı ülkelerinde sekonder (AA) amiloidozun en önemli nedenlerinden biridir. Açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği karşısında ayrıntılı bir amiloidoz incelemesi şarttır (45).

2.4.4. Romatoid Artrit Akciğer Tutulumu

İlk olarak 1948 yılında Ellman ve Ball tarafından tanımlanmıştır. RA, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır (48). Bazen eklem

tutulumu olmadan da pulmoner tutulum olabilir. Romatoid artrit ile ilişkili akciğer tutulumuna predispozisyon yaratan klinik durumlar; orta yaş, erkek cinsiyet, şiddetli artrit, aşırı yüksek RF titreleri, subkutan nodüllerin varlığı ve diğer ekstraartiküler romatoid tutulumlar olarak sıralanabilir. RA'de artmış morbidite ve mortaliteden, plevra- pulmoner tutulumun da önemli ölçüde sorumlu olduğu görülmektedir (18). Akciğer tutulumu; infeksiyonlarla birlikte RA hastalarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında yer alır (49). RA'in plöropulmoner tutulumları Tablo 2'de gösterilmiştir (6).

Tablo 2: Romatoid artrit'in plöropulmoner tutulumları

Parankimal Hastalık İnterstisyel pnömoni ve fibrozis Üst lobun fibrobüllöz hastalığı Romatoid nodül Caplan sendromu
Plevral Hastalık Plevra sıvısı Pnömotoraks
Havayolu Hastalığı Obliteratif bronşiyolit Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni Foliküler bronşiyolit Bronşektazi Üst hava yolu hastalığı
Vasküler Hastalık Pulmoner hipertansiyon Pulmoner arterit Hiperviskozite sendromu
Diğer Patolojiler İlaç reaksiyonu İnfeksiyon Malignite

2.4.4.1. Plevral Tutulum

İnflamatuvar sürece ortak katılmaları bakımından, sinoviyal ve serozal yüzeylerin ilişkili oldukları çok eskilerden beri bilinmektedir. Plevral tutulum, en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir ve otopsi çalışmalarında %50 olduğu belirtilmektedir. Ancak plevral effüzyon %5'den az oranda görülmektedir (50,51). Artritin ağır seyrettiği, subkutan nodül ve yüksek titrede romatoid faktörün bulunduğu olgularda ve perikardit varlığında plörezi daha sık görülmektedir (52). Plörezi, hastane kökenli çalışmalarda %1, hastane dışı yapılan çalışmalarda, kadın hastalarda %0.3, erkeklerde %1.5 oranında saptanmıştır (52).

Hastalar çoğunlukla yakınmasızdır. Tanı için titiz bir fizik muayene ve akciğer filmi gerekir. Yakınlı plörezi, genellikle hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bu hastalarda sistemik belirtilerin de bulunması, infeksiyöz ya da tümöral bir olasılığı akla getirebilir. Plevral sıvının Ph ve glukoz konsantrasyonu düşük (20-25 mg/dl), protein düzeyi yüksektir (50,53). Glukozun kapillerlerden geçişinde bir blok ve inflamasyona bağlı aşırı kullanımı söz konusudur (54). Ancak bu hastalık için özgül bir bulgu değildir. Çünkü ampiyem, malign mezotelyoma ve tüberküloz gibi hastalıklarda da plevral sıvıda glukoz düzeyi düşük saptanır (55). Kronik sıvılar opak görünümde ve psödoşilöz özellikte olabilir. Sıvıda RF düzeyi, serum RF düzeyinden yüksektir ancak tanısız değeri yoktur. Plevral sıvıda çoğunlukla lenfositöz, nadir olgularda ise nötrofil hakimiyeti mevcuttur ve plevral biyopside kronik nonspesifik inflamasyon ve fibrozis görülür (50,53). Kuru plörezide nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar kullanılabilir. Sıvı hızla topluyorsa kortikosteroid tedavisi uygulanır. Subplevral yerleşimli romatoid nodülün plevra aralığına rüptürü sonucu hemotoraks, hemopnömotoraks veya ampiyem olursa tüp torakostomi ve antibiyotik tedavisi gerekebilir. Plevra kalınlaşmışsa dekortikasyon yapılabilir (53). RA'de plevral sıvı özellikleri ve histopatolojik bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir (55).

Tablo 3. Romatoid artrit’de plevral sıvı özellikleri ve histopatolojik bulgular.

<p>Sıvı özellikleri</p> <p>Glukoz: 0-30 mg/dl</p> <p>Ph düşüktür</p> <p>LDH: 1000 IU/L üzerindedir</p> <p>Kolesterol kristalleri içerir</p> <p>Kompleman düşüktür</p> <p>Romatoid faktör serum düzeyine eşit ya da daha yüksektir</p> <p>Protein düzeyi yüksektir</p> <p>Histopatolojik özellikler</p> <p>Uzun toplu iğne şeklindeki makrofajlar</p> <p>Çok çekirdekli dev hücreler</p> <p>Makrofaj yıkımından kaynaklanan nekrotik kırıntılar</p>
--

2.4.4.2. Romatoid Nodüller

Romatoid nodüller (RN) plevral tutulumu göre daha nadirdir. Hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir, ilk bulgu olarak görülebilir ya da hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce saptanabilir (56). Bu son grup hastalarda, RF'nin çoğunlukla negatif olması, bu testin tanısal amaçlı kullanımını engeller (57). RN'ler tek veya multipl ve birkaç mm'den 7 cm'e kadar ulaşan çapta olabilir ve kaviteleşebilir (56). Tipik olarak üst ve orta zonda ve periferik yerleşmeye meyillidirler (53,58). Bazı nodüller plevraya çok yakın olabilir ve bunlar plevral aralığa açılarak pnömotoraksa, plevral efüzyona ve ampiyeme yol açabilir. Bronkoplevral fistül gelişebilir ve cerrahi tedavi gerekebilir (53,58). Nodüller değişmeden kalabildikleri gibi, kendiliğinden

gerileyebilir ya da kaviteleşerek hemoptizilere ve aspergillozis gibi infeksiyonlara eğilim yaratırlar. Ayrıca tanıda bronş karsinomu düşünülmelidir.

2.4.4.3. Romatoid Pnömkonyoz (Caplan Sendromu)

Pulmoner nekrobiyotik nodüller, RA ve kömür işçisi pnömkonyozundan oluşan bir triaddır (53, 59). İlk olarak 1953 yılında Caplan tarafından tanımlanmıştır. RA hastalığı olmayan maden ocağı çalışanlarında da, RF pozitifliği ile giden nodüler akciğer hastalığı gösterilmiştir. Caplan sendromundaki nodüller, RN'lere göre sayıca daha fazla ve daha büyük boyuttadır. Romatoid pnömkonyozisin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak inhale edilen kömür tozuna karşı oluşan hipersensitivite ve muhtemelen RA'de immünolojik aktivitede artış sonucu oluşan amplifikasyona bağlı olduğu iddia edilmektedir (50,60).

Silikozisten farklı olarak, lezyonlar genellikle hızla gelişir, çapları 5mm-5cm arasında değişir. Opasiteler artrit atağından önce, sonra veya birlikte ortaya çıkabilir ve artrit şiddeti ile akciğerdeki radyolojik değişikliklerin tipi ve yaygınlığı arasında görünür bir ilişki yoktur. Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur ancak ciddi semptomlar olduğunda nodüller eksize edilebilirler (61).

2.4.4.4. İnterstisyel Pulmoner Fibrozis (İPF)

Radyolojik çalışmalarda, RA'li hastalarda %1-5 oranında görülmektedir (53,62,63). Ancak akciğer biyopsisi yapıldığında %50 oranında tutulum olduğu belirtilmektedir (64). RA'de pulmoner fibrozis erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülür (65). Yüksek titredeki RF (62) ve romatoid nodüllerin (66,67) varlığı da artmış pulmoner fibrozis prevelansı ile ilişkilidir. Son çalışmalara göre interstisyel fibrozisli hastaların

büyük çoğunluğunu nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ve usual interstisyel pnömoni (UİP) oluşturmaktadır (68). Bununla birlikte kollajen doku hastalıkları (KDH) ile ilişkili UİP, İPF'den daha iyi prognoza sahiptir (69). Bu hastaların çoğu subklinik bir seyir gösterirler ve akciğer filmi ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ortaya konabilirler. Olguların %5'inden daha azı ciddi interstisyel fibrozise sahiptir.

Sigara içimi, RA'li hastalarda interstisyel pulmoner fibrozis oluşumunda risk faktörüdür (65). Aynı zamanda subklinik hastalık ile de ilişkilidir (70).

Yayınlanan bir prospektif hasta serisinde, 150 RA'li hasta pulmoner tutulum açısından incelenmiştir (5). Bu hastaların %19'da bilgisayarlı tomografide interstisyel fibrozis bulguları saptanırken, sigara öyküsü olan hasta grubunda %43 oranında amfizematöz büller izlenmiştir. Tüm hastaların %14'ünde akciğer grafisinde anormallik bildirilmiştir. Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde, %82 oranında CO difüzyon kapasitesi (DLCO)'nde bozulma, %14 oranında da restriktif patern saptanmıştır. BAL'da alveoler makrofajların ve nötrofillerin arttığı alveolit izlenmiştir.

RA'li olgularda sigara kullanımının interstisyel fibrozisten sorumlu olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Saag ve arkadaşları 336 RA hastasında yaptıkları çalışmada, akciğer tutulumunda, sigaranın radyolojik ve fizyolojik anormallik açısından en sık saptanan bağımsız tutarlı gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sigara içen olgularda özellikle fibrotik tip komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmektedir. Hayatı boyunca hiç sigara kullanmamış RA'li hasta grubu ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada İAH sıklığı %11-68 oranında bildirilmiştir (71).

İnterstisyel fibrozis, HLA-B8, DW3 pozitifliği olanlarda, RF düzeyleri yüksek ve romatoid nodülleri olan hastalarda daha sık görülür (65-67). Bu hastalarda öksürük, nefes darlığı ve çomak parmak en sık görülen yakınma ve bulgulardır. Akciğer filminde tabanlarda interstisyel gölgelenme örneği ya da mikronodüller görülürken, hastalığın geç döneminde bal peteği görünümü oluşur.

Olguların %6'sından daha azı, ankilozan spondilitli hastalarda görülebilen apeks fibrozisine sahiptirler. Histolojik bulgulara bakarak diğer nedenli interstisyel fibrozislerden ayırım yapmak olanaksızdır. Erken dönemde lenfoplazmositik interstisyel infiltrasyon ve Tip II alveoler hücre hiperplazisi vardır. Alveol duvarındaki inflamasyon interstisyel kollajen birikimine ve alveoler kapillerlerin kaybına yol açar. Sonuçta pulmoner hipertansiyon gelişir. İnterstisyel inflamasyonun son dönem şekli olan fibrozisin radyolojik karşılığı bal peteği görünümüdür. Ancak bal peteği alanların komşuluğunda aktif interstisyel inflamasyon alanları olabilir. Patogenezde suçlanan mekanizma; immün komplekslerin alveol duvarına ve interstisyuma çökmesi ve makrofajların etkinleşmesi, sitokin ve metalloproteinazların serbestleşmesi ve sonuçta fibrozisin gelişmesidir (72).

2.4.4.5. Bronşiyolitis Obliterans (BO)

BO, RA'in nadir bir komplikasyonudur. Kollajen doku hastalıkları içerisinde en sık RA'de görülmektedir. Hastaların çoğu seropozitif artriti olan, orta yaşta kadın hastalardır (73). Bronşiyoler inflamasyonun hava yolu darlığı ve tıkanıklığa yol açmasıyla oluşur. Hızla ilerleyerek kuru öksürük ve nefes darlığına neden olur, inspirasyon ortası raller duyulabilir. Akciğer grafisi normaldir veya hiperinflasyon saptanır. SFT'de ileri derecede obstrüktif patern ile DLCO'da azalma gözlenir (73). Bronşiyal mukozanın yama tarzında kalınlaşması ve peribronşiyal fibrozis en önemli histolojik bulgularıdır. Alveol ve alveoler duktuslar sağlamdır. RA'in doğrudan komplikasyonu olmaksızın, sağaltımda kullanılan altın tuzları ve penisilamin gibi bazı ilaçlar da BO'a yol açabilir (53).

2.4.4.6. Bronşiyolitisi Obliterans Organize Pnömoni (BOOP)

BOOP, respiratuvar bronşiyoller, alveoler kanal ve alveoller içerisinde fibroblastik tıkaçların oluşturduğu polipoid yapılarla karakterize histolojik bir bozukluktur. Etyolojide inhalasyon maruziyetleri, ilaç reaksiyonları, viral-mikoplazmal enfeksiyonlar, organ transplantasyonları gibi çeşitli patolojiler rol oynayabilir (74). En sık RA'de olmak üzere birçok KDH'nda görülür. Ateş ve gribal yakınmaların olduğu, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyonların izlendiği ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda BOOP düşünülmelidir. Hastalığın gidişatı ciddidir ve hızlı solunum yetmezliğine doğru progresyon gösterebilir (73).

Burada alveoller, duktuslar ve bronşiyoller organize olmuş inflamatuvar eksuda ile doludur. Özellikle alveoler duktuslardaki inflamasyon oldukça baskındır (72). BOOP'de akciğer çatısı korunur ve bal peteği görünümü bu hastalarda yoktur. Histopatolojik olarak akciğerde, proksimal respiratuvar bronşiyollerde kronik inflamasyon, hava yolları duvarında kalınlaşma, fibrozis, lenfositler, histiyositler ve plazma hücrelerinden oluşan infiltrasyon gözlenir. Bu inflamatuvar değişiklikler bronşiyol çevresinde dokulara yayılım gösterir. Lezyonlar, bütün akciğerde diffüz yayılım göstermekle beraber daha çok alt loblardadır (75).

Bu hastaların steroide yanıtı, BO'a ve interstisyel fibrozise göre daha iyidir. Hastaların akciğer filmlerinde akciğer volüm kaybı olmaksızın, yama tarzında air-space alanları görülür ve bu görünüm BOOP'yi BO'dan ayırmada yardımcıdır (72). BOOP tanısını kesinleştirmek için histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulur.

2.4.4.7. Üst Lob Fibrobülloz Hastalığı

Üst lob fibrobülloz hastalığın patogenezi bilinmemektedir; aside dirençli organizma için yapılan araştırmalar sonuç vermemiştir. Akciğer grafisinde yamalı üst lob fibrozisi ve kavite veya bül ile uyumlu kistik alanlar izlenir. Görünüm ilerlemiş ankilozan spondilitteki görüntüye çok benzer.

2.4.4.8. Foliküler Bronşiyolit

RA'li hastalarda nefes darlığı, ateş ve öksürükle akciğer grafisinde retiküler veya nodüler opasitelerin izlendiği, histolojik olarak bronşiyoller duvarda lenfositik infiltrasyon ve hiperplastik lenfoid foliküllerin bronşiyollere dıştan basısı ile karakterize bir hastalıktır. RF, sıklıkla yüksek titrede (1/640 ile 1/2560) pozitiftir. SFT'de restriksiyon ve obstrüksiyon bir arada görülebilir. Arter kan gazında hipoksemi, hipokapni ve alveolo-arteryel gradientte artma görülür. Foliküler bronşiyolit, interstisyel lenfoid pnömoni veya psödolenfomanın öncüsü olduğu iddia edilmektedir. Obliteratif bronşiyolite göre steroid tedavisine yanıt daha iyidir (73).

2.4.4.9. Bronşektazi

RA'de en sık görülen patolojilerden biri bronşektazi olup, literatürde yaklaşık %5-%30 oranında bildirilmektedir. RA'li olgularda bronşektazinin gelişimi açısından sigara kullanımı bir faktör olarak dikkate alınmaktadır. Fakat bazı yazarlar, sigara içmeyen olguların büyük çoğunluğunda da bronşektazi saptadıklarını, bu nedenle sigaranın bu konuda önemli bir faktör olmadığını iddia etmişlerdir (71).

Göğüs radyografisi normal olan RA'li hastaların %30-50'sinde YÇBT'de bronşektazi olduğu görülmüştür. Genellikle kliniği sessizdir. Balgam çıkarma yakınması az olur ve idiyopatik bronşektaziye göre daha az progresyon ve atak gösterir (73).

2.4.4.10. İlaça Bağlı Pulmoner Hastalık

RA tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (metotreksat, sülfasalazin, altın ve penisilamin) akciğerde hasara yol açabilir. Metotreksat ile tedavi edilen RA'li hastaların %3-18'inde ilaca bağlı pulmoner hastalık meydana gelmektedir. Metotreksata bağlı interstisyel hastalık, akut plörit ve nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişebileceği belirtilmektedir. Metotreksat pnömonitisi klinik olarak iki farklı tipte görülebilir. Hastaların çoğunda hipersensitivite reaksiyonu şeklinde akut form görülürken, bazı hastalarda ise sessiz ilerleme ile kronik pulmoner fibrozis şeklinde görülür. Hipersensitivite reaksiyonu şeklinde görülen hastalarda birkaç gün veya hafta içinde ateş, öksürük, plöretik tipte göğüs ağrısı, takipne ve dispne olur. Kronik metotreksat pnömonitiste, semptomlar haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. Nefes darlığı olan bu hastalarda SFT'de restriktif tipte ventilatuvar defekt ve difüzyon kapasitesinde azalma saptanır. Histolojik bulgular genellikle nonspesifik olmakla birlikte lenfositik infiltrasyon artışı metotreksata bağlı olabilir (76). Pulmoner kapasitesi belirgin olarak kısıtlı olan ve daha önceden metotreksat toksisitesi gelişmiş olan hastalarda ilacın kullanılmaması önerilmektedir. Metotreksat toksisitesinde mortalite %15-20'dir. Erken dönemde metotreksat kesilip hızla steroid tedavisi başlanmalıdır.

Altın tedavisine bağlı olarak; interstisyel pnömonitis ve bronşiyolitis obliterans görülebilir. Hastalarda ateş, cilt döküntüsü, bronkovasküler dallanmalara bitişik alveoler opasiteler ve BAL'da lenfositoz görülür. Sülfasalazin ve altına bağlı akciğer toksisitesi geliştiğinde ilaç hemen kesilip steroid tedavisi başlandığında, hastalık regresyon

göstermektedir. Penisilamine bağlı olarak interstisyel pnömonitis, bronşiyolitis obliterans ve pulmoner-renal sendrom gelişebilir (73).

2.4.4.11. Vasküler Hastalık

RA'de pulmoner vaskülit çok nadir görölmektedir. Sistemik romatoid vaskülitte klinik olarak derin kütanöz ülserasyon, periferel gangren, akut periferel nöropati veya mononörit, parmak veya tırnak yatağında infarkt görölür (73). Yaygın pulmoner fibrozisin aksine, pulmoner vasküler hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon, az sayıda vakada otopside gösterilmiştir (77). Pulmoner alveoler hemoraji, pulmoner damarlardan kanama ile alveollerin kanla dolması ile oluşur, nadiren görölmektedir. Bu klinik tablo; hemoptizi, diffüz parankimal infiltrasyon ve anemi ile karakteristiktir. Difüzyon kapasitesinin artması tanıda yardımcı olabilir.

2.4.4.12. Diğer Komplikasyonlar

Krikoaritenoid artrit; üst hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak hayatı tehdit edebilir. Hastalarda egzersiz dispnesi, özellikle geceleri inspiratuar stridor, disfaji veya kulak ağrısı görülebilir (73).

2.4.5. SOLUNUM FONKSİYON TESTİ (SFT)

İAH'nın semptomları olan olgularda, İAH tanısı için tek başına SFT yeterli değildir. Solunum fonksiyon testlerinin duyarlılığı, yani hasta olanları ayırt etme gücü düşüktür. Ancak, özgüllükleri, yani sağlam olanları ayırt etme güçleri yüksektir.

Peres ve ark. yaptıkları çalışmada, olguların %18'inde SFT'de obstrüktif patern ve %34'ünde hava yolu hastalığının YÇBT bulguları olması, RA'de İAH olmaksızın hava yolları tutulumunun yüksek prevelansta olduğunu düşündürmektedir. Buzlu cam görünümü erken alveoliti gösterir ve bu olguların SFT normaldir. Bal peteği görünümü ise, son dönemdeki fibrozisi gösterir ki bunlarda SFT patolojisi tespit edilir.

DLCO, ise azalmış bulunabilir (77).

2.4.6. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

RA'de akciğer tutulumunun radyolojik bulgularının sıklığı, tanı metodlarının kesinliğine ve değişkenliğine göre değişir. PA akciğer grafipleri RA'li hastalarda %2-5 oranında anormal olabilir (78). Başlangıç dönemindeki bazallerde görülen bilateral yama tarzında alveoler opasiteleri, ilerlemiş dönemde aynı bölgede oluşan nodüller, retiküler infiltrasyonlar izler. Hastalığın son döneminde ise fibrozis ve bal peteği görünümü hakimdir. Alevlenmelerde fibrotik alanların üzerine yeni yumuşak opasiteler yerleşir. Histolojik verilerle, radyolojik infiltrasyonların ağırlığı arasında korelasyon yoktur.

YÇBT erken dönem interstisyel değişiklikleri tespit etmede akciğer grafisine üstündür. Bu nedenle YÇBT interstisyel akciğer hastalığı riski olan hastalarda, akciğer grafisinin normal olduğu veya minör değişiklikler içerdiği durumlarda mutlaka istenmelidir.

RA'de sık görülen YÇBT bulguları; her iki alt akciğer zonunda belirgin buzlu cam veya bal peteği akciğer görünümü, interstisyel akciğer değişiklikleri, bronşektazi, bronşiolektazi, pulmoner nodüller, subplevral mikronodüller, yalancı plaklar ve amfizemdir (78).

RA'de obliteratif bronşiyolit, pulmoner vaskülit, pulmoner nodüller ve plevral efüzyon görülebilmektedir. Plevral efüzyon genelde unilateraldir. YÇBT'de plevral efüzyon %5 olguda görülmektedir (79).

RA'de sık görülen patolojilerden biri bronşektazi olup YÇBT'de bu oran %20-30 oranında bildirilmektedir. RA'de buzlu cam görünümünün erken evrede aktif alveoliti gösterdiği, bal peteği akciğer görünümünün de son evre akciğer fibrozisini temsil ettiği bildirilmektedir. Cortet ve ark. çalışmasında buzlu cam görünümü %14, bal peteği görünümü %10 oranında bildirilmiştir. Parankimal nodül sıklığı %4, subplevral nodül sıklığı %17 olarak bildirilmiştir. RA'de amfizem görülme sıklığı %5 ile %20 arasında bildirilmiş, bu oran farklılığı vakaların sigara içme alışkanlığına bağlanmıştır (80).

2.4.7. BRONKOALVEOLER LAVAJ

Bronkoalveoler lavaj (BAL), fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile distal hava yollarına uygulanan, alveoler ve epitelyal yüzeyin sellüler ve asellüler komponentlerinin örneklenmesini amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, tarihsel gelişimi içinde önceleri sadece araştırmalara yönelik olarak kullanılırken, bugün artık sınırlı da olsa tanı ve tedavi amacıyla klinik uygulamalarda yerini almıştır. Özellikle interstisyel akciğer hastalıklarında, akciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere göre uygulama kolaylığı ve iyi tolere edilmesi nedeniyle, BAL tercih edilen bir yöntem olmuştur. Rutin FOB'a ilave edilen BAL sadece 15 dakikalık bir süre alır. Doğru teknikle yapılan BAL ile, 300 milyon alveolün 1 milyonunun örneklendiği varsayılır (11).

Akciğerden lavajla materyal elde etme çabaları, yüzyıllar öncesine uzanmaktadır. Bu konudaki ilk denemelerin şüphe ile karşılanmış olmasına rağmen, 1904 yılında Dr. Chevailier Jackson'un rijid bronkoskopu uygulamaya başlamasıyla araştırmalar hız

kazanmıştır. İkedâ tarafından 1968 yılında FOB'un uygulamaya girmesi ile BAL çalışmalarında önemli bir aşama sağlanmış ve BAL yöntemi interstisyel akciğer hastalıkları çalışmalarında yaygın olarak uygulanma alanı bulmuştur. BAL'ın alt solunum yolu bileşenlerini örnekleme ve ayırt etme özelliği İAH patofizyolojisinin anlaşılmasında da büyük katkı sağlamıştır. İAH'de BAL sıvısında hücrel ve humoral komponentlerdeki farklılıkların ortaya konulması ile BAL tekniği, bugün bir çok hastalığın hem tanısında hem de aktivitesinin ve prognozunu belirlemede kullanılmaktadır (11).

BAL ile ilgili hedeflere bugün için tam olarak ulaşamamış olsa da, akciğeri etkileyen geniş bir hastalık gurubunda en değerli araştırma yöntemlerinden biri olduğu gerçektir. Her yıl bu konuyla ilgili yüzlerce yazı yayınlanmaktadır. Modern solunum merkezlerinde, BAL örneklerinin sitolojik ve mikrobiyolojik testleri rutin olarak uygulanmaktadır.

Ancak uygulamada standart tekniklerin olmaması ve veri analizlerindeki güçlükler, BAL yönteminin geçerliliği konusunda şüpheler oluşmasına yol açmaktadır. Özellikle lavaj sırasında dilüsyon faktörlerini belirleyen geçerli metodlar hala oluşturulamamıştır ve bu da hücrel ve solubl komponentlerin ölçüm sonuçlarının yorumlanmasında zorluğa neden olmaktadır. Bu gibi zorlukların aşılması, sonuçların değerinin artırılması amacıyla, işlemin standardizasyonu gerekmektedir ve bu amaçla çeşitli rehberler geliştirilmiştir (11).

TEKNİK:

Günümüzde uygulamada farklılıklar olsa bile, önerilen teknik genellikle şu şekildedir:

BAL topikal anestezi sonrası, transnazal ya da oral yolla veya endotrakeal tüp ya da trakeostomi kanülü aracılığıyla uygulanan FOB ile alınır. İşlem sırasında pulse oksimetre ile devamlı monitörizasyon önerilir. Sağlıklı bireylerde ilave oksijen şart değildir, ancak hasta bireylerde oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde tutabilmek için ilave oksijen gerekir. Anksiyeteyi önlemek, amnezi sağlamak ve aşırı sekresyonla mücadele için FOB öncesi gerekli premedikasyon verilmedi. Topikal anestezi ile öksürüğün iyi bir şekilde kontrol edilmesi, işlemin verimliliği için önemlidir. Lidocain (%1'lik solüsyonu) bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ajandır. Genellikle 10-15 ml yeterlidir. Çok az bir kısmı lavaj sıvısına karışır (<8-12 mmol). Bu miktar düşünülen aksine, lavaj hücrelerinin aktivitelerine korkulduğu kadar zarar vermemektedir (11).

Lavajın hangi akciğer bölgesine uygulanacağı konusu, işlemin standardizasyonu açısından önemlidir. Verilen sıvının geri alınışının en iyi olduğu akciğer alanı, supin pozisyondaki hastalarda, yer çekimi nedeniyle sağ orta lob veya lingula segmentidir. İnterstisyel akciğer hastalığının diffüz olduğu düşünülüyorsa, lavaj bu segmentlerden alınmalıdır. Üst lobların anterior ve apikal segmentleri daha az tercih edilir. Bazal ve alt lob superior segmentlerden de daha düşük verim sağlanır. Bazı çalışmalarda örneklenen hücre sayısını arttırmak amacıyla birden çok alandan alınan lavaj sonuçları incelenmiş ve hücresel popülasyonun büyük oranda benzer olduğu görülmüştür. Eğer radyolojik infiltrasyonlar lokalize ise lavaj ilgili akciğer alanından yapılmalıdır (11).

Lavaj amacıyla sıklıkla steril izotonik tuzlu su kullanılır. Sıcaklığı oda ısısının altında olmamalıdır. Oda sıcaklığında olması uygulama da kolaylık sağlasa da, öksürüğe neden olma olasılığı vardır. Verilen sıvı ısısının 37 °C'ye çıkarılması verimliliği bir miktar arttırır. Lavaj sıvısı 20-60 ml'lik bölümler halinde 3-5 kereden verilmeli ve her bölümün verilmesinden hemen sonra, akciğer içine yerleşmesine izin verilmeden aspire edilmelidir (11).

Kollajen doku hastalıklarındaki BAL bulguları, İPF'deki BAL bulgularına benzer. RA'li hastalarda akciğer tutulumunun klinik bulguları olsun veya olmasın, BAL'da alveolit bulguları tespit edilebilir. Klinik bulgular ortaya çıkmışsa, makrofaj ve nötrofil

artışı ile karakterize alveolit saptanırken, pulmoner semptomları olmayan, normal akciğer fonksiyonları ve radyolojisi olan RA'li hastalarda BAL'da lenfositoz izlenir (11).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan RA'li hastalarda IgM düzeyi yüksek, CD₄/CD₈ T lenfosit oranı düşük bulunur. Akciğer hastalığı gelişmemiş ise BAL'da IgM düzeyi yüksekliğine, CD₄/CD₈ T lenfosit oranı artışı da eşlik eder (11).

Özellikle aktif parankimal akciğer hastalığı olan RA'li hastalarda BAL'da histamin düzeyi, nötrofil kaynaklı tip II kollagenaz, prokollagen peptit miktarı artmıştır.

Belirgin akciğer tutulumu olmayan hastaların alveoler makrofajlarından süperoksit anyon, fibronektin, nötrofil kemotaktik faktör salgısı ve İAH olsun veya olmasın TNF- α salgısı artmıştır (11).

2.5. TEDAVİ

RA'de tedavinin hedefleri; ağrının düzelmesi, inflamasyonun azalması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların korunması ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. Hastaya uygun tedavinin planlanması için hastanın klinik durumunun ve prognozunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5.1. Nonfarmakolojik Tedavi

RA'in belirtilerini hafifletmede birçok fizik tedavi yöntemi yardımcı olabilmektedir. Dinlenme, yakınmaları hafifletir ve tüm tedavi programının önemli bir ögesidir. İnflamasyonlu eklemlerin istenmeyen hareketlerini azaltmak için bazı cihazlar

kullanılabilir. Eklem inflamasyonunu arttırmadan, kas kuvveti ve eklem hareketliliğini korumaya yönelik egzersizler de tedavi programının önemli bir parçasıdır.

2.5.2. Farmakolojik Tedavi

1. Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Ağrı ve şişlikte semptomatik düzelme sağlarlar. Altta yatan hastalık sürecini değiştirmekte ya sadece minimal bir rol oynamaktadırlar ya da rol almamaktadırlar. RA'li hastaların semptomatik tedavisinde salisilatlar, diğer NSAİİ'ler veya COX-2 inhibitörleri yer almaktadır. Etki bakımından aralarında anlamlı fark yoktur, yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD): RA'in sakatlıklara neden olan potansiyelini değiştirme veya modifiye etme özelliğine sahip bir grup ilaçtır. Çoğu vakada bu sınıfta yer alan ilaçlar RA'in radyografik progresyonunu durdurma ya da yavaşlatma özellikleri açısından altın standart olmuştur (2). Remisyon sağlamak amacıyla kullanılırlar. Hastalığın seyrini değiştirebilir, erozyonu önler ya da yavaşlatabilirler. Gelişmiş erozyonları geri döndüremezler.

a.Metotrexat (MTX): Bir folik asit antagonisti olup aralıklı düşük doz da verilmek suretiyle günümüzde sıklıkla kullanılır. Son çalışmalar metotrexatın etkinliğini kanıtlamıştır ve etkisinin daha hızlı başladığını, hastaların daha iyi klinik yanıt ve daha az toksisite nedeniyle metotrexat ile tedaviye diğer DMARD'lardan daha uzun süre devam etmeye eğilimli olduklarını göstermiştir (12).

b.Hidroksiklorokin: RA tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. DMARD'lar arasında en az toksisiteye sahiptir ve kan testleri ile takip gerektirmez. En ciddi yan etkisi ilacın birikimi ile ortaya çıkan retinal bozukluktur.

c.Sülfasalazin (SSZ): Etki mekanizması bilinmemekle birlikte, etkinliği kanıtlanmıştır. İlk altı ayda kan sayımı, özellikle de lökositlerin sayımı önerilmektedir.

d.Siklosporin: Organ transplantasyonu ve Behçet hastalığında kullanılan bir fungal metabolit olup, romatoid artrit tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadır (45).

e.Kortikosteroidler: Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'li hastalarda etkin semptomatik tedavi sağlayabilmektedir. Düşük doz (<7.5 mg/gün) prednizon, semptomları kontrol etmeye katkısı olan bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, son bulgular düşük doz glukokortikoid tedavisinin kemik erozyonlarının ilerlemesini geciktirebileceğini göstermektedir (12). Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan şekeri düzenlenmesinin bozulması gibi yan etkilerden dolayı steroid dozu en düşük etkili dozda tutulmalıdır.

f.Leflunomid: Pirimidin biyosentetik yolunda önemli bir enzim olan dihidroorotat redüktazı inhibe ederek aktif metabolitine metabolize olur. Esas etkisini T lenfositlerin proliferasyonunu inhibe ederek gösterir. RA'in belirti ve bulgularını kontrol etmede ve eklem hasarının progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir (12).

2.5.3. Biyolojik Ajanlar

a.TNF- α İnhibisyonu: TNF'yi bağlayan ve nötralize eden biyolojik ajanlar RA tedavisi için önemli bir tedavi silahı olmuştur. Üç ana tipi vardır; bunlardan biri IgG₁ ile füzyon gösteren TNF tip2 reseptör blokeri etanercept, ikincisi TNF'ye karşı şimerik bir fare/insan monoklonal antikoru olan infliximab, üçüncüsü ise TNF'ye karşı tamamı insan antikoru olan adalimumab'dır. Bu ajanların hastaların çoğunda hem RA'in belirti ve bulguları kontrol etmede, hem de radyolojik olarak değerlendirilen eklem hasarının progresyonunu yavaşlatma ve sakatlığı azaltmada kayda değer ölçüde etkin oldukları gösterilmiştir (12). Ciddi enfeksiyon ve latent tüberkülozun reaktivasyonuna yol açtıkları bildirilmektedir.

b.Anakinra: Rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. RA'in semptom ve bulgularını iyileştirdiği, sakatlığı azalttığı, radyografik olarak artiküler hasarın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Majör yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (12).

2.5.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahinin önemli derecede eklem bozukluğu olan hastaların tedavisinde rolü vardır. Artroplasti ve total eklem protezleri bazı eklemlerde yapılabilir de, en başarılı şekilde kalça, diz ve omuzlarda gerçekleştirilmektedir. Bu işlemlerin gerçek hedefi, ağrının giderilmesi ve sakatlığın azaltılmasıdır. Rekonstrüktif el cerrahisi ile kozmetik düzelme ve bir miktar fonksiyonel yarar sağlanabilir (12).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Kocaeli Üniversitesi Romatoloji bölümünde takip edilmekte olan ARA kriterlerine göre RA tanısı konmuş hastalar değerlendirilmeye alındı (42). Yapılan görüşme sonunda çalışmaya katılmayı kabul eden 34 hasta Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde yeniden değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerine göre hasta popülasyonu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş ve üzeri,
- 2) Klinik, solunum fonksiyon testleri ve/veya radyolojik olarak akciğer tutulumu düşünülen,
- 3) Bronkoskopi işlemini kabul eden,
- 4) Araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onamı bulunan, RA tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Başka bir kollajen vasküler hastalık tanısı olan,
- 2) KOAH, astım veya aktif tüberküloz gibi solunum sistemi hastalığı tanısı olan,
- 3) Malignite öyküsü olan,

- 4) Kontrol altına alınamayan hipertansiyon, aritmi ve akut kardiyak hadiselerin olduğu,
- 5) Aktif serebral hastalığı olan,
- 6) Kronik böbrek yetersizliği olan,
- 7) Terminal dönem karaciğer hastalığı olan,
- 8) Son 4 hafta içerisinde solunum sistemi infeksiyonu geçirme öyküsü olan,
- 9) Bronkoskopi yapılmasının kontrendike olduğu akut MI, ciddi solunum yetmezliği, düzeltilemeyen koagülasyon defekti, stabil olmayan astım tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Planı

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Proje No: 2009/10, KKA EK 3/9). Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara çalışma sırasında yapılacak işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, sigara öyküleri, yakınmaları, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçları içeren bir sorgulama formu dolduruldu. Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri, CRP (C reaktif protein), RF ve Anti-CCP (Anti-Cyclic citrullinated peptide) düzeyleri çalışılması için kan alındı. Akciğer tutulumunu değerlendirmek için PA akciğer grafisi ve Toraks BT tetkikleri yapılan hastalarda fonksiyonel değerlendirme için spirometrik inceleme, Body-pletismografi ve DLCO ölçümleri kullanıldı.

Klinik, fonksiyonel ve/veya radyolojik değerlendirme sonucunda RA akciğer tutulumu düşünülen hastalara, fiberoptik bronkoskopi ve BAL yapıldı. Sigara içen ve içmeyen hastaların bulguları karşılaştırıldı. BAL bulgularını etkileyebilecek pulmoner

hastalığı olmayan, sigara içmeyen ve çalışma popülasyonu ile benzer yaş ortalamasına sahip 5 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. CRP, RF ve Anti-CCP Tetkikleri

Serum CRP düzeyi; Immage 800 immünochemistry system (Beckman Coulter®, CA, ABD) nefelometre cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Anti-CCP düzeyi; DSX microelisa (Dynex Tech®, Çekoslovakya) cihazı ile ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

RF düzeyi; Immage 800 (Beckman Coulter®) nefelometre cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Sedimentasyon değeri; Alifax® (İtalya) cihazı ile ışık hızı yöntemi kullanılarak çalışıldı.

3.4. Bronkoskopi İşlemi ve BAL Analizi

Bronkoskopi işlemini kabul eden hastalara videobronkoskop ile (Fujinon®, New Jersey, ABD) bronkoskopi yapılarak, BAL sıvısı alındı ve flowsitometrik inceleme yapıldı. Hastalara bronkoskopi öncesinde, anksiyeteyi önlemek, amnezi sağlamak ve aşırı sekresyonla mücadele için gerekli premedikasyon uygulandı.

Anksiyeteyi önlemek için Midazolam 2 mg IV (Dormicum®, Roche), aşırı sekresyonu önlemek için Atropin 0.5 mg IM (Biofarma) uygulandı. Lidokain % 2'lik ampul (Jetokain®, Adeka) ile topikal anestezi yapıldı. İşlem sırasında, pulse oksimetre ile devamlı oksijen saturasyonu monitörize edildi. Oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde

tutulmaya çalışıldı. Kalp atımı ve arteriyel tansiyon monitörize edildi. BAL sıvısı aspirasyonu sağ akciğer orta lob medial segmentten Olympus® (Hamburg, Almanya) marka, çalışma uzunluğu 950 mm ve uygun klavuz teli 0.81 mm olan BAL kateteri kullanılarak yapıldı. Lavaj amacıyla steril izotonik NaCl kullandı. 20 cc'lik enjektörlerle, toplam 100 cc steril sıvı verildi ve aspire edildi. BAL sıvı analizi, BD FACSCalibur (Becton Dickson®, NJ, ABD) cihazı ile Cell Quest programında yapıldı.

Flowsitometrik analiz için; steril şekilde alınan BAL sıvısı, fikol gradient yöntemi ile hücrelerine ayrıştırıldı. Elde edilen hücreler yıkama solüsyonları ile saflaştırıldıktan sonra hücre sayımı yapıldı. Aranacak her antikor başına 1×10^6 olacak şekilde kapsül içinde süspanse edildi. Hücreler daha sonra belirlenen hücre yüzey işaretçilerine özel, fluorescein isothiocyanate (FİTC), Phycoerythrin (PE) ve PerCP-konjuge monoklonal antikorları; CD45, CD14, CD4, CD8, CD3, CD16+56 (NK), CD5, CD10, CD19, CD79B, Kappa, CD19 ile karanlıkta 20 dakika inkübe edildi. Lizis solüsyonu ile eritrositler uzaklaştırıldıktan (8 dakika oda ısısında inkübasyon) ve yıkama solüsyonu ile 5 dakika süre ile 500 g'de santrifüj edildikten sonra süpernatant atıldı. Hücre peleti 500 mikrolt yıkama solüsyonu ile resüspanse edilerek uygun panelde FACSCalibur cihazında okutuldu. Analiz işlemi Cell Quent programında gerçekleştirildi.

3.5. Solunum Fonksiyon Testleri

Body-pletismografi ve DLCO, bölümümüz solunum fonksiyon testi laboratuvarında, daha önceden nasıl yapılacağı anlatılmış olan hasta grubuna, 90° dik oturur konumda spirometri standardizasyon rehberine uygun olarak, teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi. Elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV₁ değerleri seçildi (81). Spirometrik ölçüm değerleri hastanın yaş, boy ve cinsiyetine göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak hesaplandı. SFT'de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, TLC, DLCO parametrelerine bakıldı. SFT değerlendirmeleri ERS

(European Respiratory Society, Avrupa Solunum Hastalıkları Derneği) rehberine göre yapıldı (82). Bodypletismografi ölçümleri 5 kategoride tanımlandı (Tablo 4). Çalışmaya alınan 1 hastada, kooperasyon kurulamadığı için DLCO tetkiki yapılamadı. DLCO % beklenen değerin %80'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak tanımlandı.

Tablo 4: Solunum fonksiyon testinde tanımlamalar

	FVC*	FEV ₁ /FVC ⁺	FEF ₂₅₋₇₅ ⁺⁺	TLC**
Normal	%80-100	>%70	>%60	%80-120
Obstrüktif	%80-100	<%70		
Restriktif	<%80	>%70		<%80
Kombine	<%80	<%70		<%120
Küçük hava yolu hastalığı	%80-100	>%70	<%60	
Overinflasyon				>%120

*Zorlu vital kapasite

+ Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün zorlu vital kapasiteye oranı

** Total akciğer kapasitesi

++ Zorlu ekspiratuvar akımın 25-75. saniyesi

3.6. PA Akciğer Grafisi ve Toraks BT

Akciğer grafisi 300 mA ve 110 kVp'lik radyografik tetkik kullanılarak konvansiyonel posterior-anterior pozisyonda çekildi. Çalışmaya alınan RA'li hastaların tamamına CT Toshiba Aquilion® (Tokyo, Japonya) marka tomografi cihazı ile akciğer apeksinden bazaline kadar 0.5 mm kesitlerde, masa hareketi 0.3 mm olarak supin pozisyonda ve tek nefes tutulumunda Toraks BT çekildi. Ortalama mA değeri, cihaz tarafından hastaya göre ayarlanmakla birlikte 500 mA ve ortalama FOV 240-480 cm olarak kullanıldı. PA akciğer grafisi ve Toraks BT bulgularına göre nodül (soliter, multipl), interstisyel tutulum, havalanma artışı, plevral sıvı, mediastinal LAP, kavite, bronşektazi olmak üzere 7 kategoride sınıflandırıldı. Buzlu cam dansitesi, retiküler, retikülonodüler dansiteler ve bal peteği görünümü interstisyel tutulum olarak değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların, istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanıldı. Her iki grubun demografik özelliklerini değerlendirmede tanımlayıcı analiz kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t test kullanıldı. Gruplar arası anlamlılığın karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında (CI= Confidence Interval), anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 24 kadın (%70.5), 10 erkek (%29.5) olmak üzere toplam 34 hasta alındı. Hastaların tümü RA tedavisi almaktaydı. Çalışma popülasyonumuzdaki 32 hasta metilprednizolon, 22 hasta metotreksat, 10 hasta leflunomid, 3 hasta salazopirin tedavisi altındaydı. Azotiopyrin, etanercept ve adalimumab ikişer hastada, siklofosfamid ve kolşisin ise birer hastada kullanılmaktaydı.

4.1.Demografik Özellikler

Sigara içmemiş RA'li hastaların yaş ortalaması, sigara içmiş RA'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.003$). Sigara içmemiş grupta kadın hasta sayısı anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0.02$). Sigara içmiş grupta, RA başlangıç yaşının daha erken ve hastalık süresinin daha kısa olduğu tespit edildi ($p= 0.005$), (Tablo 5). Aktif sigara içicilerde ortalama sigara içme öyküsü 22.2 ± 14.9 paket-yıl (median 25 paket-yıl) olarak bulundu.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri (*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

	Sigara içmiş	Sigara içmemiş	p*
Yaş (yıl)	52.05±9.48	62.11±8.33	0.003*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/8	15/2	0.02*
RA başlangıç yaşı (yıl)	45.35±8.44	50.82±13.02	0.005*
RA hastalık süresi (yıl)	6.67±5.67	11.26±9.09	0.005*
FVC (%)	89.64±25.95	83.17±18.64	0.39
FEV1 (%)	85.00±24.36	84.47±19.82	1.00
FEV1/FVC (%)	116.1±28.1	121.8±19.62	0.44
DLCO (%)	64.31±11.05	73.76±34.32	0.41
TLC (%)	85.47±19.40	82.52±31.17	0.23

Romatoid artritli kadın hastalar ile erkek hastalar karşılaştırıldığında, FVC yüzde beklenen değerinin, kadın hastalarda, RF, sedimentasyon ve Anti-CCP değerlerinin ise erkek hastalarda, anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6: Cinsiyete göre laboratuvar bulguları (*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

	Kadın	Erkek	p*
Sedimentasyon (mm/h)	21.41± 19.33	43.10±28.35	0.013*
RF (IU/ml)	148.75±321.50	352.21±415.63	0.015*
Anti-CCP (RU/ml)	38.43±54.78	117.83±85.21	0.04*
FVC (% beklenen)	92.45±21.08	71.90±19.68	0.01*

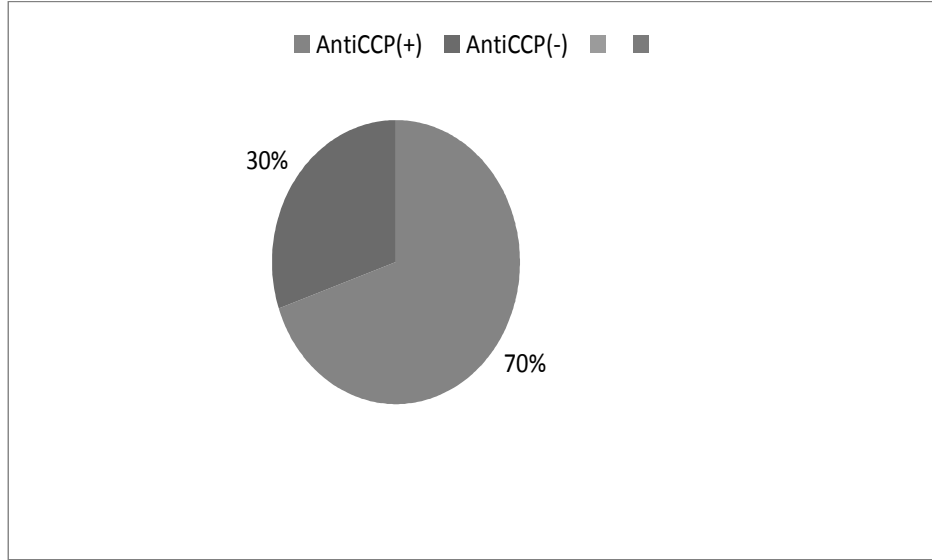
4.2.RA'de Serum İnflamasyon Belirteçleri

Bir hastada serum Anti-CCP seviyesi değerlendirilemedi. Hastalarımızın %67.6'sında (23/34 hasta) RF pozitif saptandı (seropozitif RA). Anti-CCP pozitiflik oranı %69.7 (23/33 hasta) olarak tespit edildi. RF pozitif hastaların %90.9'unda Anti-CCP de pozitif bulundu (Tablo 7).

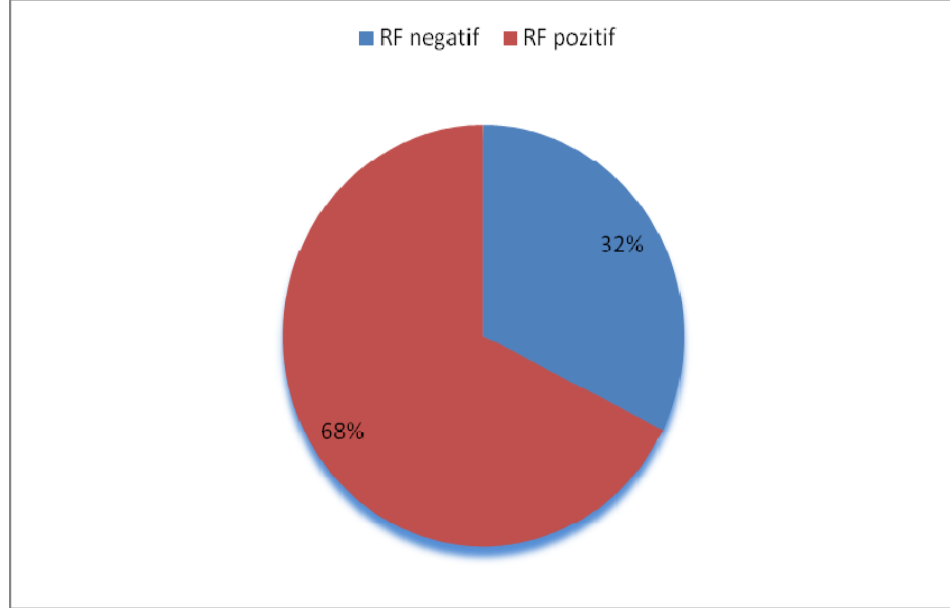
Tablo 7: RF ve Anti-CCP pozitif bulunan hasta sayıları

	Anti-CCP pozitif	Anti-CCP negatif
Seropozitif RA	20	2
Seronegatif RA	3	8
Toplam	23	10

Çalışma popülasyonunun RF ve Anti-CCP pozitifliğine göre dağılımı Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.



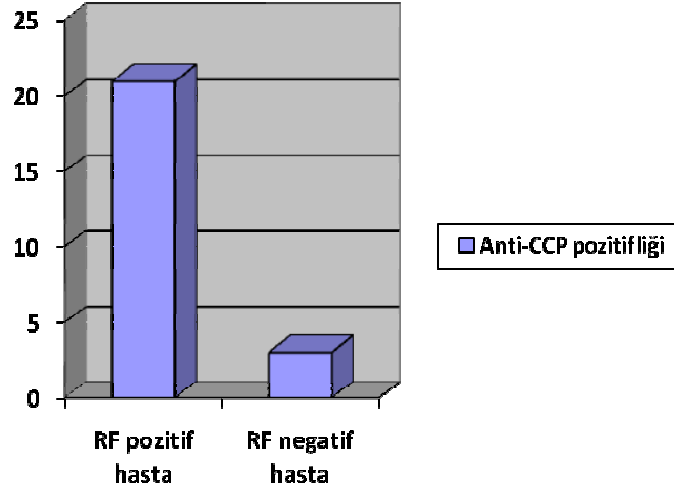
Şekil 1: Anti-CCP pozitifliğine göre dağılım



Şekil 2: RF pozitifliğine göre dağılım

Anti-CCP pozitif olan RA'li hastalarda RF pozitifliğinin daha yüksek olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$), (Şekil 3).

RA'li hastaların serum sedimantasyon değerleri ile CRP değerleri karşılaştırıldığında, sedimantasyon değeri yüksek olan hastaların CRP değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.001$).

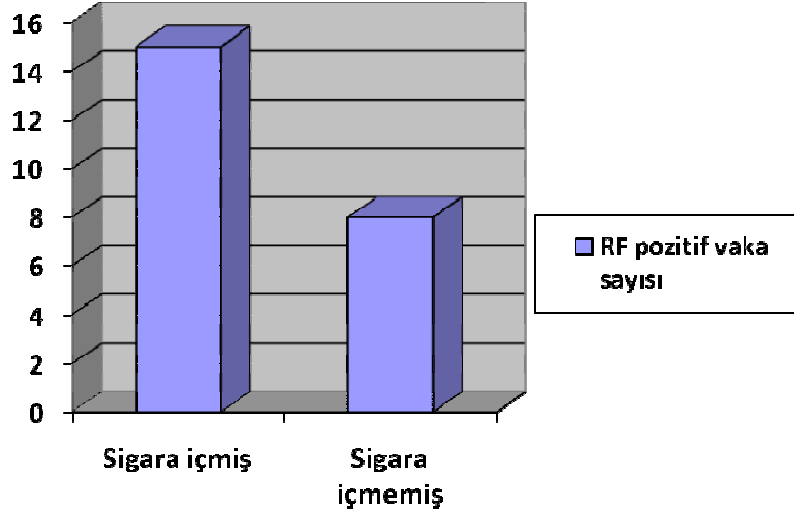


Şekil 3: Anti-CCP pozitifliği ile RF pozitiflik ilişkisi

RF pozitifliği ile sigara öyküsü karşılaştırıldığında; RF pozitif 23 hastanın 15'inin sigara içmiş, 8'inin ise sigara içmemiş oldukları görüldü. Median değerler açısından sigara içme durumuna göre istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.02$), (Tablo 8), (Şekil 4).

Tablo 8: Sigara kullanma alışkanlığı ile RF pozitifliği ilişkisi

	Sigara içmemiş (n=8)	Sigarayı bırakmış (n=7)	Aktif içici (n=8)	p*
RF(IU/ml) pozitif (median)	20.0	59.0	133.5	0.02

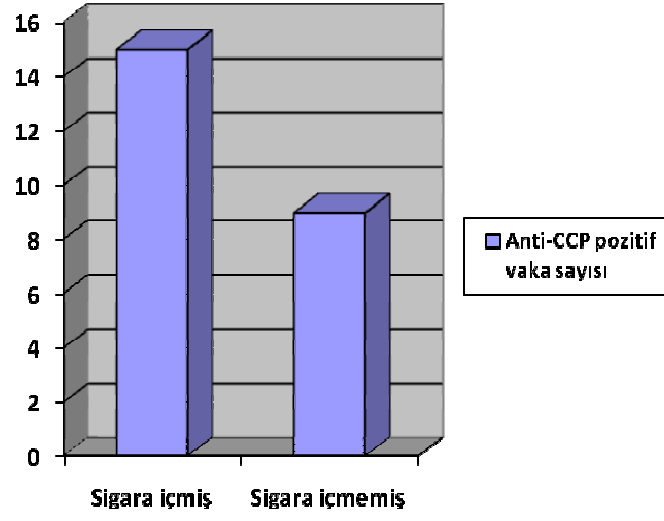


Şekil 4 : Sigara kullanma alışkanlığı ile RF pozitifliği ilişkisi

Benzer şekilde sigara kullananlarda Anti-CCP pozitifliği, sigara kullanmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.047$), (Tablo 9), (Şekil 5).

Tablo 9: Sigara kullanma alışkanlığı ile Anti- CCP pozitifliği ilişkisi

	Sigara içmemiş (n= 9)	Sigarayı bırakmış (n= 7)	Aktif içici (n= 8)	p*
Anti-CCP pozitif (RU/ml) (median)	5.54	53.08	91.71	0.04



Şekil 5: Sigara kullanma alışkanlığı ile Anti-CCP pozitifliği ilişkisi

4.3.Solunum Fonksiyon Testi Bulguları

SFT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. 6 hastada SFT normal olarak değerlendirilirken, en sık restriktif defekt izlendi (11 hastada).

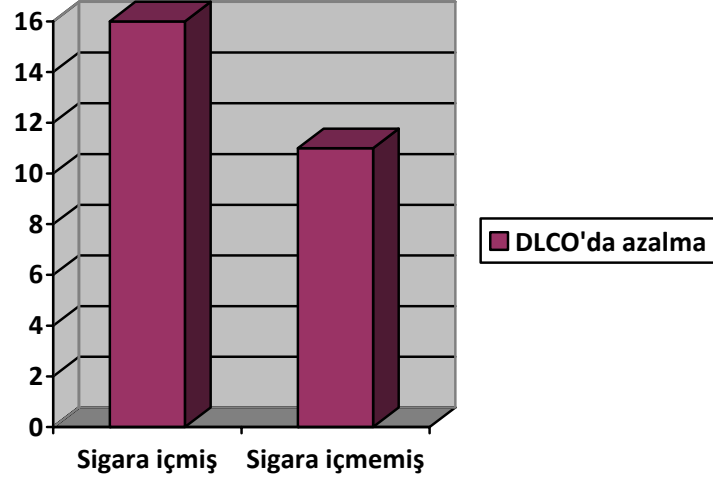
Restriksiyon sigara içmemiş hastalarda, overinflasyon ve obstrüksiyon ise sigara içmiş hastalarda daha sık tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10: SFT bulgularına göre olgu sayısı

	Sigara içmiş (n=17)		Sigara içmemiş (n=17)	
	n	%	n	%
Normal	1	5.9	5	29.4
DLCO azalması*	16	100	11	64.7
Restriksiyon	4	23.5	7	41.1
Overinflasyon	3	18.7	1	5.9
Obstrüksiyon	2	11.7	0	
Mixt tip bozukluk	1	5.8		

*1 hasta DLCO testine koöper olamadı.

Sigara içen hastalarda, DLCO değerinde azalma 16 hastada izlenirken, sigara içmeyen grupta 11 hastada bulundu (Tablo 10). Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.44$), (Şekil 6).

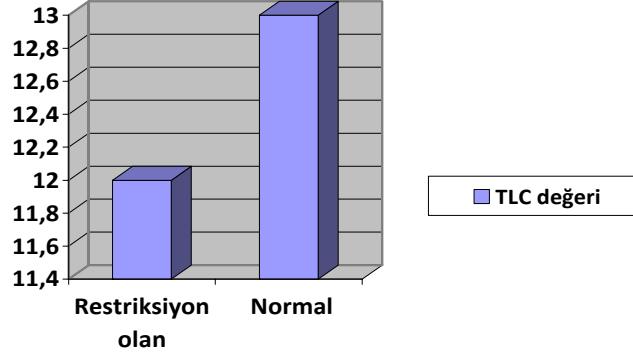


Şekil 6: Sigara kullanımı ile DLCO ilişkisi

RF ve Anti-CCP pozitifliği ile DLCO düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

SFT ile restriksiyon tespit edilmiş (FEV1/FVC oranı %70'in üzerinde ve FVC oranı %80'in altında) RA'li hastalar ile TLC değerleri karşılaştırıldığında, restriktif olan 11 hastanın tümünde TLC' de de restriksiyon tespit edilirken, 13 hastada TLC değeri normal olarak saptandı (Şekil 7).

Sigara içen hastaların 2'sinde (%11.7) obstrüktif patern tespit edildi. Sigara içim öyküsü ile anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 10).



Şekil 7: TLC değerine göre restriktif ve normal hastaların sayısı

Sigara kullanımı ile TLC değeri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p= 0.74$).

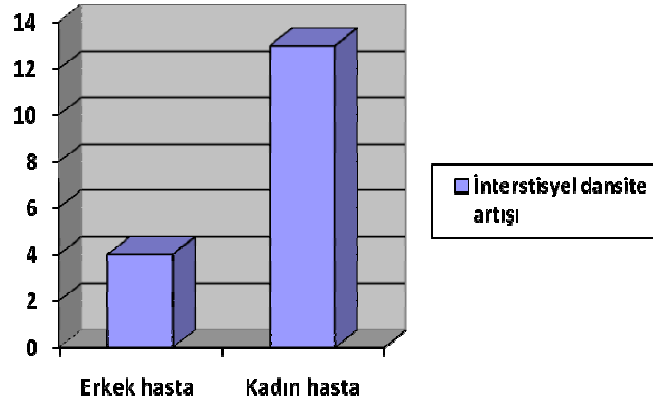
4.4.Radyolojik Bulgular

Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında radyolojik bulguların dağılımı benzer bulundu (Tablo 11). İnterstisyel dansite ve mediastinal LAP sigara içmemiş hastalarda , havalanma artışı ise sigara içmiş grupta daha sık izlendi. Fakat bu farklılık istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı.

Tablo 11: Toraks BT'ye göre radyolojik bulguların dağılımı

	Pulmoner nodül		Plevral sıvı		İnterstisyel dansite artışı		Havalanma artışı		Mediastinal LAP		Kavite		Bronşek tazi	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sigara içmiş (n=17)	11	(64.7)	3	(17.6)	4	(23.5)	5	(29.4)	3	(17.6)	2	(11.7)	0	
Sigara içmemiş (n=17)	12	(70.5)	1	(5.8)	7	(41.1)	1	(5.8)	6	(35.2)	1	(5.8)	2	%11.7

RA'li kadın hastalar ile erkek hastalar radyolojik bulgular açısından karşılaştırıldığında, kadın hastalarda interstisyel dansite artışının erkek hastalara göre daha sık olduğu görüldü (24 kadın hastanın 13'ünde (%54)'e karşılık 10 erkek hastanın 3'ünde (%30) mevcut, $p=0.036$), (Şekil 8).



Şekil 8: RA'li hastalarda cinsiyete göre radyolojik bulgular

4.5. BAL Bulguları

BAL sıvısında nötrofil, lenfosit, alveoler makrofaj ve monosit yüzdeleri değerlendirilirken, eozinofil seviyeleri belirlenemedi. Romatoid artritli hastalar ile kontrol grubu BAL bulguları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda nötrofil sayısının romatoid artrit tanılı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p= 0.01$). Romatoid artrit tanılı hasta grubunda ise alveolar makrofaj hücre sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$). Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12: BAL bulguları (*: $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı)

BAL bulguları	RA'li hasta (n=34)	Kontrol grubu (n=5)	P*
Nötrofil	33.84±20.36	68.95±13.32	0.01*
Lenfosit	8.73±10.84	7.08±3.22	0.73
CD ₄ /CD ₈	1.98±2.1	1.52±0.72	0.64
Alveolar makrofaj	27.22±24.73	10.34±6.87	0.04*
Monosit	2.20±2.86	3.69±2.79	0.31

RF ve Anti-CCP pozitif hastaların BAL sıvısında, alveoler makrofaj düzeyleri diğer hastalardaki değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.01$). Diğer hücre düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi.

Sigara içmiş ve sigara içmemiş RA'li hastaların BAL bulgularının ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 13). Bununla birlikte sigara içmiş grupta nötrofil hakimiyetindeki BAL bulgularına sahip hasta sayısının, sigara içmemiş grupta ise alveoler makrofaj hücre hakimiyetindeki BAL bulgularına sahip hasta sayısının daha fazla olduğu saptandı.

Tablo 13: Sigara içimine göre BAL bulguları

BAL bulguları	Sigara içmiş	Sigara içmemiş
Nötrofil	30.3±18.5	37.3±22.06
Lenfosit	8.2±13.5	9.2±7.5
CD₄/CD₈	1.8±2.09	2.1±2.3
Alveolar makrofaj	22.4±25.0	32.01±24.2
Monosit	1.9±3.3	2.4±2.4

Tablo 14: Sigara içme alışkanlığına göre BAL sıvısında saptanan hücre hakimiyeti

Hasta sayısı	Sigara içmiş	Sigara içmemiş
Nötrofil baskın	13	11
Makrofaj baskın	6	11
Lenfosit baskın	2	3

5.TARTIŞMA

Romatoid artrit eklem dışı organ tutulumu olan, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Plöropulmoner komplikasyonlar, hastalığın morbidite ve mortalitesini arttıran faktörlerden biridir (18). Bu çalışmada, sigara içiminin hastalığın pulmoner tutulumuna etkileri araştırılmıştır.

RA'te akciğer tutulum prevalansı kullanılan tanı yöntemlerine göre değişmekte ve yayınlarda %10-80 oranında bildirilmektedir (83). İnterstisyel akciğer hastalığı romatoid artritın korkulan bir komplikasyonudur. Bu kronik interstisyel pnömoni, hastalığın süresine ve yoğunluğuna göre değişen progresif fibroze yol açabilir (4). Fibrozis oluşumunu engellemek ve akciğer fonksiyonlarını korumak için uygulanan interstisyel inflamasyona yönelik tedavilerin hepsi, alveolitın erken tanınmasını ve ilacın toksik yan etkileri ile infeksiyöz pnömoni arasında güvenli bir ayırım yapılmasını gerektirir. RA'e bağlı interstisyel akciğer hastalığı vakaların %56'sında tek bir parametrede patoloji şeklinde kendini gösterir. En sık anormallik izlenen parametre BAL olup, bunu %33 ile YÇBT, %22 ile SFT ve %6 ile PA akciğer grafi patolojileri izlemektedir (84). Bu bulgu RA sistemik tutulumunun tek bir parametre ile tanımlanamayacağını desteklemektedir. Bu nedenle alışmamızda RA'in akciğer tutulumunun değerlendirilmesinde, tek bir parametre yerine klinik, fonksiyonel, radyolojik ve inflamatuvar göstergeleri içeren, çoklu parametrelerin olduğu yaklaşım kullanılmıştır.

RA ile ilişkili olan İAH'nın süresi ve derecesi bireyler arasında geniş değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda ortalama yaşın, 57-61 yıl arasında ve hastalığın ortalama süresinin 123-144 ay arasında değiştiği bulunmuştur (4,85,86). Bizim alışmamızda da pulmoner tutulum tespit edilen hastalarda, ortalama yaş 57 yıl ve hastalığın ortalama süresi 138 ay olarak bulundu. Pulmoner tutulumu etkileyebilecek faktörlerden biri olan sigaranın etkisinin araştırıldığı çalışmamızda, sigara içmiş hastalarda hastalığın başlama yaşının daha erken ve hastalık süresinin daha kısa olduğu görüldü. Bu bulgu sigaranın RA'in akciğer tutulumunu etkilediğini, RA'in erken yaşta ortaya çıkmasına ve daha kısa hastalık süresinde akciğer tutulumu gelişmesine yol açabildiğini düşündürmektedir.

Romatoid artritte ciddi hastalık gelişimini gösteren en önemli belirteçler RF ve Anti-CCP'dir. Bu ikisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır (87). Schellekens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 149 RA hastasından, 62 hasta (%41.6) Anti-CCP pozitif, 80 hasta (%53.6) RF pozitif olarak tespit edilmiştir (88). Bas ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışma, RA tanısında Anti-CCP'nin %56 duyarlılığa ve %90 özgüllüğe sahip olduğu yönündedir ve Anti-CCP'nin RF ile birlikte değerlendirildiğinde testin özgüllüğünün %98'e çıktığını belirtmişlerdir (89). Diğer çalışmalarda da Anti-CCP'nin duyarlılığı %41-67, özgüllüğü %90-98 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (90,91,92). Bizim çalışmamızda da Anti-CCP'nin duyarlılığı %70, Anti-CCP pozitiflik oranı 23 hasta (%70), RF pozitiflik oranı 23 hasta (%68) olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda RF negatif olan hastaların %27.2'sinde Anti-CCP antikorunun pozitif olduğu, Anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların %12.5'inde RF'ün negatif olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar Anti-CCP antikorunun tanısal anlamdaki üstünlüğünü vurgulamaktadır ve daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (93,94).

Sigara, RA'in pulmoner tutulumu için risk faktörü olup olmadığı araştırılan önemli etkenlerden biridir. Heliovaara ve Uhlig tarafından yapılan çalışmalarda, erkekler için sigara içimi bir risk faktörü olarak gösterilirken, kadınlar için risk faktörü olarak bulunmamıştır (95,96). Bizim çalışmamızda da sigara içme durumu cinsiyet ile karşılaştırıldığında; erkek hastaların çoğunun sigara içmiş grupta olduğu bulundu. Bu bulgunun, sigara içen erkeklerde RA akciğer tutulumunun daha sık olduğu bilgisini desteklediği, bununla birlikte ülkemizde erkekler arasında sigara içme oranlarının daha yüksek olmasından da kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Sigara ile RF pozitifliği arasında çok yakın ilişki olduğu iyi bilinmektedir (95,97,98). Klinik olarak, sigara içenlerde hastalık ortaya çıkmadan önce RF üretiminin artmış olduğu görülmektedir (99,100). Sigara içimi, hem sağlıklı erişkinlerde hem de RA hastalarında doza bağımlı olarak RF ve Anti-CCP antikor titrelerinin artması ile ilişkili bulunmuştur (101-103). Genetik olarak HLA-paylaşım epitop ve sigara içimi arasında seropozitif RA riskini belirleyen anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (104).

Sigara içiminin bazı peptitlerin sitrülizasyonunu indüklediği, bunun da epitop paylaşımı varlığında Anti-CCP antikoru oluşumuna ve RA gelişimine yol açabildiği bildirilmiştir (101,105). Finckh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içimi ile RF arasında potansiyel bir ilişki olduğu bulunmuş, ancak Anti-CCP ile sigara içimi arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (90). Bizim çalışmamızda da aktif içicilerde ve sigarayı bırakmışlarda hem RF, hemde Anti-CCP düzeyleri, sigara içmeyenlere göre belirgin yüksek tespit edildi ($p=0.02$, $p=0.047$).

RA akciğer tutulumu, parankim ve/veya hava yolu hastalığı şeklinde görülebildiği için farklı SFT bozuklukları tespit edilebilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığında daha çok restriktif tip bozukluk ve difüzyon kapasitesinde azalma görülmektedir. Çalışmamızda SFT'de hastaların %6'sında obstrüktif tip bozukluk, % 32'sinde restriktif tip bozukluk tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda obstrüktif hasta oranları %14-30 arasında, restriktif hasta oranları %10 civarında bulunmuştur (8,106,107). Gabbay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, %11 oranında TLC ve FVC değerleri %80'in altında hava yolu obstrüksiyonu olan olgu çıkmıştır ve aynı zamanda bu bulgularla birlikte DLCO %80'in altında çıkmıştır (84). Bizim çalışmamızda ise difüzyon kapasitesinde azalma olguların %79'unda izlenmiştir. Literatüre göre daha yüksek oran tespit edilmesinin, çalışma popülasyonunun akciğer tutulumu olan hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Finckh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sigara içen ve içmeyen RA'li hastalar arasında radyografik bulgu ve fonksiyonel kısıtlanma açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Yoğun sigara içicilerde hastalığın radyografik olarak ilerlemesi, hafif içici veya sigara içmeyenlere göre daha yavaş olarak bulunmuştur (90). Çalışmamızda periyodik inceleme yapılmamış olup, radyolojik ilerleme takip edilememiştir. Bununla birlikte radyolojik olarak sigara içmeyen grupta interstisyel izlerde artış daha fazla saptanırken, sigara içen grupta hava hapsi daha fazla saptanmıştır. Sigara içiminin amfizem yatkınlığı nedeniyle hava hapsi sıklığını arttırması beklenir. RA'de hava hapsi görülme sıklığı oldukça değişken olup, %12.5-40 arasında bildirilmiştir (4,8,33). Bu bulgular, sigaranın RA'in AC tutulumunun radyolojisini değiştirebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada radyolojik bulgular açısından fark tespit edilememiştir.

nedenin olgu sayısı olabileceği, sigaranın radyolojik bulgulara etkisini araştırarak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Toraks BT’de nodüler görünüm sıklığı %67.6 bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda RA’li hastalarda akciğerde nodül saptama sıklığı yaklaşık %4 ile %37 oranında bildirilmiştir (33,34,108). Solunum sistemi semptomu olan olgularda, asemptomatik olanlara göre nodüllerin sayısında ve boyutlarında önemli artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4). Remmy-Jardin ve arkadaşları RA’li hastaların Toraks YÇBT’lerinde %22 oranında pulmoner nodül, %17 oranında subplevral mikronodüller ve/veya psödoplaklar gözlemlemişlerdir (4). Bu çalışmaya, RA’in akciğer tutulumu olan hastaların alınmış olması, radyolojik bulguların literatüre göre yüksek bulunmasını açıklayabilir.

RA’de en sık görülen patolojilerden biri bronşektazi olup, literatürde yaklaşık %5 ile %30 oranında bildirilmektedir. RA’li olgularda bronşektazinin gelişimi açısından sigara kullanımı önemli bir faktör olarak dikkate alınmaktadır. Fakat, sigara içmeyen olguların büyük çoğunluğunda da bronşektazi saptadığını ve sigaranın bu konuda önemli bir faktör olmadığını ileri süren yayınlarda mevcuttur (9,109,110). Bronşektazi solunum sistemi semptomu olan olgularda en sık görülen YÇBT bulgularından biri olarak tanımlanmakla birlikte, asemptomatik olgularda da sık görüldüğü bildirilmektedir (4,9,108). Asemptomatik ve sigara içmeyen grupla ilgili yapılan çalışmalarda bronşektazi sıklığının %15-26 arasında değiştiği bildirilmektedir (9,108). Çalışmamızda bronşektazi sıklığı, %6 oranında tespit edilmiş olup literatürle uyumludur.

RA’de plevral tutulum %9 ile %30 oranında bildirilmektedir (33,34). Çalışmamızda plevral efüzyon %11.7 olarak saptanmıştır. Plevral kalınlaşma plevral efüzyondan daha sık izlenmekte olup, efüzyon genellikle tek taraflı olmaktadır (3).

Bal peteği gelişimi, RA’in interstisyel tutulumunun terminal dönemi olarak düşünülmektedir. Literatürde sıklığı, hastalık ağırlığı ve süresine göre değişiklik göstermekle birlikte %6-35 oranında raporlanmaktadır (4,20,35,84,111). Bizim çalışmamızda bu oran % 3 olarak bulunmuştur. Literatüre göre oranın daha düşük

bulunmasının, çalışmamızdaki hastaların tedavi altındaki hastalar olması ve hastalık sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanısında BAL rutin olarak kullanılmaz. BAL'ın asıl değeri, komplike olmuş infeksiyon ve malignitenin dışlanmasıdır. Bir ya da birden fazla hücre tipinin yüksek oranda çıkması ile birlikte ek hastalık ihtimalini tanımlayabilmek için kullanılır. Örneğin eozinofili olması ilaç reaksiyonlarını gösterebilir. BAL, RA'in erken safhasında alveolit olduğu saptanan hastalarda %52 oranında anormal olabilir (108). BAL bulgularının patolojik bulunduğu hasta grubu, genellikle RA interstisyel tutulumu tespit edilen hastalardır.

Radyolojik ve fonksiyonel bulguları normal bulunan hastalarda, lenfositik alveolit izlenebileceği bildirilmekle birlikte, son yıllarda RA ile ilişkili pulmoner tutulumun oluşumu ve progresyonunda nötrofillerin rolü üzerinde durulmaktadır (70,85,112,113). Nötrofilik alveolit özelliikle buzlu cam dansitesinde interstisyel tutulumu olanlarda sık tespit edildiği belirtilmektedir (85,112,114). Bizim çalışmamızda buzlu cam dansitesi izlenen hasta sayısının az olması nedeniyle böyle bir ilişkinin dökümanite edilmesi mümkün olmamıştır.

Nötrofilik inflamasyonun sigara ile ilişkili olduğu, kronik hava yolu hastalıklarında, yapılan klinik çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu nedenle, sigaranın RA'in akciğer tutulumunu nötrofilik inflamasyonu etkileyerek arttırabileceği düşünülebilir. Yoshiya ve arkadaşları sigara içen RA'li hastalarda düşük lenfosit oranları izlemişler fakat nötrofil sayılarında belirgin artma gösterememişlerdir (113). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında hücre tiplerinin sayısal değerleri açısından farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, sigara içen grupta nötrofil baskın alveoliti olan hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların tedavi altında olmasının hücrelerin sayısal değerini etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Sigara içiminin RA'de nötrofilik alveolit yatkınlığını, dolayısıyla pulmoner hastalığın progresyonunu arttırıp arttırmadığını ortaya koyacak yeni tanı konmuş, tedavi almayan RA'lilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, sigara içiminin RA’li hastalarda pulmoner tutulumun erken geliřmesine neden olduėu, radyolojik tutulum tipini ve inflamatuvar bulguları etkileyebileceėi dūřnūlmūřtur. Őzellikle radyolojik ve inflamatuvar bulgulara sigara etkisini hastalık progresyonundaki rolūnū arařtıracak, daha fazla sayıda hasta içeren, uzun sūreli çalıřmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda romatoloji polikliniğinde takip edilen spirometrik ve/veya radyolojik bulguları ile akciğer tutulumu olarak değerlendirilen hastalara bronkoskopi yapılarak BAL sıvısı incelendi. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla RF, anti-CCP, CRP, sedimentasyon değerleri çalışıldı. Body pletismografi, DLCO değerleri ölçüldü. Sigara içen ve içmeyen olguların BAL sonuçları kendi aralarında ve benzer yaş grubunda sağlıklı kontrol grubu BAL sonuçlarına göre karşılaştırıldı.

1. Sigara içmiş gruptaki hastaların yaş ortalamasının, sigara içmeyenlerin yaş ortalamasından daha düşük olduğu tespit edildi.
2. Sigara içmiş hastalarda hastalık süresinin daha kısa olduğu bulundu.
3. Sigara içmemiş grupta kadın hasta sayısının, sigara içmiş gruptakine göre daha fazla olduğu görüldü.
4. Sigara içme öyküsü ile RF ve anti-CCP pozitifliği arasında korelasyon tespit edildi.
5. RA'li hastalarda BAL'da alveolar makrofaj hücrelerinin ortalamasının, kontrol grubunda ise nötrofil hücrelerin ortalamasının daha fazla olduğu tespit edildi.
6. Sigara içen ve içmeyen RA tanılı hastaların BAL bulguları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Bununla birlikte sigara içmemiş grupta alveoler makrofaj, içmiş grupta ise nötrofil baskın alveolit sayısı daha fazla bulundu.
7. Toraks BT'de en sık saptanan bulgu 'pulmoner nodül' olarak tespit edildi. Sigara içme öyküsü ile radyolojik bulgular arasında korelasyon izlenmedi.

RA'in akciğer tutulumunu etkilediği düşünülen sigaranın, hastalık progresyonuna etkisini, sigarayı bırakmanın potansiyel katkısını araştırarak uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sigara kullanımının romatoid artritli (RA) hastalarda hastalık şiddetine ve akciğer tutulumuna etkilerini araştırmaktır. **Gereç ve yöntem:** Spirometrik ve/veya radyolojik bulguları ile akciğer tutulumu olarak değerlendirilen romatoid artrit tanılı hastalara bronkoskopi yapılarak BAL sıvısı incelendi. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla RF, Anti-CCP, CRP, sedimantasyon değerleri çalışıldı. Body pletismografi, DLCO değerleri ölçüldü. Sigara içen ve içmeyen olguların BAL sonuçları kendi aralarında ve benzer yaş grubunda sağlıklı kontrol grubu BAL sonuçlarına göre karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 34 olgu alındı. Olguların %70.5'i kadın (n=24), %29.5'i erkek (n=10) ve yaş ortalaması sigara içenlerde 52.05±9.4 yıl, sigara içmeyenlerde 62.1±8.3 yıl olarak bulundu (p=0.003). Hastaların %67.6 (23/34)'sında RF, %69.7 (23/33)'sinde Anti-CCP pozitif saptandı. Sigara öyküsü ile RF ve Anti-CCP pozitifliği arasında korelasyon olduğu tespit edildi. BAL bulguları karşılaştırıldığında; RA'li grupta alveolar makrofaj hücreleri ortalamasının, kontrol grubunda ise myeloid hücrelerin ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edildi. Sigara içen ve içmeyen RA tanılı hastaların BAL bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı. PA akciğer grafisinde en sık saptanan bulgu pulmoner nodül olup retiküler izlerde belirginleşme kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık saptandı. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, RA'li hastalarda sigara içiminin hastalık şiddeti belirleyicilerinden RF ve Anti-CCP pozitifliği ile korele olduğunu, radyolojik bulgular ve BAL sıvısında tespit edilen inflamatuvar bulgular açısından farklılık izlenmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Anti-CCP, inflamasyon, sigara, bronkoalveolar lavaj.

8.ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effects of smoking on disease severity and pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Material-Methods:** Bronchoscopy with BAL was performed in patients who diagnosed as rheumatoid arthritis with pulmonary involvement according to spirometric and/or radiological findings. RF, Anti-CCP, CRP and sedimentation rates were recorded to evaluate disease severity. Body plethysmography and DLCO tests were performed. BAL findings were compared between smoker and non-smoker patients with RA and age-matched healthy controls. **Results:** Totally 34 patients were included. The 70.5% of patients were female (n=24), 29.5% were male (n=10) and mean age was 52.05 ± 9.4 years in smokers, 62.1 ± 8.3 years in non-smokers ($p=0.003$). RF was positive in 67.6% (23/34) of patients while Anti-CCP was positive in 69.7 % (23/33) of them. There was a significant correlation between the smoking history and the positivity of RF and Anti-CCP. The percentage of alveolar macrophages was found higher in the BAL fluid of the patients with RA whereas myeloid cells were higher in healthy controls. However, no significant difference was found in BAL fluid findings between smoker and non-smoker patients. The pulmonary nodules and reticular infiltration were the most frequent radiological finding and were more frequent in females than males. **Conclusion:** This study suggested that smoking is correlated with the severity markers such as RF and Anti-CCP in patients with RA, however there was no difference with respect to radiological findings and inflammatory cells in BAL fluid.

Key words: Rheumatoid arthritis, Anti-CCP, inflammation, smoking, bronchoalveolar lavage

9.KAYNAKLAR

- 1) Appelboom T, Halberg P, History MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). Rheumatology. Mosby, Edinburg, 2003; 753-756.
- 2) O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. Goldman L, Ausiello D (Eds). Cecil Textbook of Medicine, 22nd Ed. Philadelphia Saunders-Elsevier, 2004; 1644-1653.
- 3) Mayyberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high resolution CT findings. *Radiographics*. 2000; **20**:1623-1635.
- 4) Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994; **193**:375-382.
- 5) Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001; **56**:622-627.
- 6) Romatoid hastalığın plöropulmoner bulguları. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD (Eds), Synopsis of diseases of chest, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2006; 484-488.
- 7) Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979; **119**:471-503.
- 8) Cortet B, Perez T, Roux N, et al. Pulmonary function tests and HRCT of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; **56**:596-600.
- 9) Demir R, Bodur H, Tokoglu F, et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 1999; **19**:19-22.
- 10) Okuda Y, Takasugi K, Kurata N, Takahara J. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1993; **33**:302-309.
- 11) Samurkaşoğlu B, Uğurman F. Bronkoalveoler lavaj. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, (Eds). İnterstisyel akciğer hastalıkları genel yaklaşım. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2002; 157-173.
- 12) Lipsky PE. Romatoid Artrit. Fauci AS, Langford CA, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Eds). Harrison romatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2007; 85-104.

- 13) Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçekutsal Y (Eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara 2000; 1549-1576.
- 14) Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid artrit. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü (Eds). Hareket sistemi hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1997; 85-98.
- 15) Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (Eds). Manuel of rheumatology and outpatient orthopedic disorders. Lippincott Williams Wilkins, Fourth Edition, *Arthritis Rheum.* 1995; **24**: 242-254.
- 16) Akar S, Birlik M, Gürler O, ve ark. İzmir, Balçova ve Narlıdere’de romatoid artrit prevalansı, 2002 Ulusal Romatoloji Kongresi, Adana, 2002; **10**:SB-15.
- 17) Beers MH, Berkow R. The Merck Manual. 17th ed. U.S.A: Merck & Co, 1999; 416-423.
- 18) Schwarz MI. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA (Eds). Fishman’s pulmonary diseases and disorders vol 1, 4 th ed. New York: The McGraw-Hill Co.,2008; 1201-1206.
- 19) Korkmaz C. Kollajen doku hastalıklarında akciğer. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Eds). Solunum sistemi ve hastalıkları. Cilt 2. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, İstanbul, 2010; 2358-2362.
- 20) Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; **23**:941-948.
- 21) Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women’s Health Study. *Am J Medicine.* 2002; **112**:465-471.
- 22) Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003; **17**(5):703-716.
- 23) MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000; **43**(1):30-37.
- 24) Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978; **298**(16):869-871.

- 25) Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; **4**(suppl 3):265-272.
- 26) Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991; **17**(4):859-870.
- 27) Van Der Heijde IM, Wilbrink B, Tchvetverikov I, et al. Presence of bacterial DNA and bacterial proteoglycans in the joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum.* 1998; **41**:S162.
- 28) Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000; **39**(suppl 1):3-8.
- 29) Goronzy JJ, Zettl A, Weyand CM. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol.* 1998; **17**:339-363.
- 30) Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med.* 2002; **5**(4):28-37.
- 31) Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; **33**(6):782-789.
- 32) Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; **16**(3):513-537.
- 33) Tüzün M, Öztürk N, Ardiç S, Hekimoğlu B. Romatoid artrit: YRBT bulguları. *Tanusal ve Girişimsel Radyoloji.* 2002; **8**:344-350.
- 34) Zrour SH, Mongi T, Bejia I, et al. Correlations between high resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005; **72**: 41-47.
- 35) Muller-Leisse C, Bussman A, Meyer O, et al. Pulmonary manifestations in rheumatoid arthritis: HRCT in correlation with skeletal changes and the laboratory chemical changes. *Rofo Foertschr Rontg.* 1996; **165**:438-444.
- 36) Baumgartnaer KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; **155**:242-248.
- 37) Saag KG, Kolluri S, Schwartz DA. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiological abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996; **39**:1711-1719.
- 38) Firestein GS. G, Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum.* 1996; **39**:1781-1790.

- 39) Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol.* 1999; **26**(3):717-719.
- 40) Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kine RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum.* 1997; **40**:5-18.
- 41) Emery P, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis? Definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheum.* 1997; **11**:13-26.
- 42) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; **1**:315-324.
- 43) Newkirk MM. Rheumatoid factors: What do they tell us? *J Rheumatol.* 2002; **29**(10):2034-2040.
- 44) Hamuryudan V. Romatoid artrit. Yazıcı H, Özdoğan H, Fresko İ (Eds). Romatolojik Hastalıklar, İstanbul, 2003; 19-29.
- 45) Dilşen N. Romatoid artrit. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A (Eds). İç Hastalıkları Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2007; 2709-2724.
- 46) Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (Ed). Romatoid artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002; 8-55.
- 47) Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology*. Mosby, Edinburg, 2005; 781-792.
- 48) Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; **24**:242-254.
- 49) Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr.* 2004; **45**(5-6):429-440.
- 50) Du Bois RM, Wells AU. The lungs and connective tissue diseases. Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1691-1715.

- 51) Kim JS, Lee KS, Koh EM, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: Clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; **24**:9-18.
- 52) Jurik AG, Graudal H. Pleurisy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983; **12**:75-80.
- 53) Wallaert B, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. Grassi C (Eds). *Pulmonary Diseases.* London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series, 1999; 463-471.
- 54) Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Eds). *Klinik Romatoloji.* İstanbul, Deniz matbaası, 1999; 269-278.
- 55) Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions.* Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins Comp, 1997; 1071-1088.
- 56) Hull S, Matthews JA. Pulmonary necrobiotic nodules as a presenting feature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982; **41**:15-20.
- 57) Jolles H, Moseley PL, Petersin MW, et al. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. *Chest.* 1989; **96**:1022-1025.
- 58) Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, et al. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir. J* 2001; **18** (Suppl 32): 69-80.
- 59) Caplan A. Certain radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953; **8**:29-37.
- 60) Wells AU. Lung disease in association with connective tissue diseases. *Eur Respir Mon.* 2000; **14**:137-164.
- 61) King TE. Connective tissue disease. Schwarz MI, King TE (Eds). *Interstitial Lung Disease.* 3rd ed. London. *BC Decker Inc.* 1998; 451-505.
- 62) Hyland RH, Gordon DA, Broder I, et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1983; **10**:395-405.
- 63) Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine.* 1968; **47**:501-520.
- 64) Frank SI, Weg JG, Harkleras LE, et al. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest.* 1973; **63**:27-34.

- 65) Gladman DD, Anhorn KA. HLA and disease manifestations in rheumatoid arthritis-A Canadian experience. *J Rheumatol*. 1986; **13**:274-276.
- 66) Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patient. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol*. 1982; **11**:217-224.
- 67) Shannon TM, Gale ME. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imag*. 1992; **7**:19-29.
- 68) Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005; **26**(2):121-125.
- 69) Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; **167**:1410-1415.
- 70) Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, et al. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax*. 1990; **45**:591-596.
- 71) Karazincir S, Akoğlu S, Güler H, Balcı A, Babayiğit C, Eğilmez E, et al. Semptomsuz ve sigara içmeyen romatoid artritli hastalarda erken dönem akciğer tutulumunun yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. *Tub Toraks*. 2009; **57**(1):14-21.
- 72) Hale LP, Haynes BF. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins Comp, 1997: 993-1016.
- 73) Hoca TN, Selim AS, et al: Kollajen doku hastalarında akciğer tutulumu. *Tub Toraks*. 2004; **52**(2):189-198.
- 74) Altıay G, Hatipoğlu ON, Tabakoğlu E, Yalçın Ö, Çağlar T, et al. Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni: Solunum yetmezliği ile seyreden üç olgu. *Tub Toraks*. 2005; **6**(2) :170-174.
- 75) Poletti V, Paletti M, Poletti G, Bertanti T, Spiga L. Diffuse panbronchiolitis observed in an Italian male. *Sarcoidosis*. 1992; **9**:67-69.
- 76) Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, et al. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1997; **16**:296-304.

- 77) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol.* 1985; **16**:702-706.
- 78) Murat A, Kavuncu V, Turgut T, Akgün M, Kırış A, et al. Romatoid artritli hastalarda solunum fonksiyon testleri ile radyolojik değerlendirmenin kıyaslanması. *Toraks Dergisi.* 2005; **6**(1):19-24.
- 79) Stirling RG, du Bois RM. Connective tissue disorders in comprehensive respiratory medicine. Albert KR (Ed). Mosby. 1999; **53**:1-14.
- 80) Saraç K, Yücel E, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, Tayfun E, Baysal Ö, et al. Romatoid artritli hastalarda yüksek rezolüsyonlu BT. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.* 1996; **3**: 328-331.
- 81) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of the spirometry. *Eur Respir J.* 2005; **26**:319-338.
- 82) Wagner J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; **26**:511-522.
- 83) Popp W, Ritschka L, Scherak O. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis and secondary Sjogren syndrome. *Lung.* 1990; **168**:221-231.
- 84) Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; **156**:528-535.
- 85) Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol.* 2004; **14**:272-280.
- 86) Müller-Leisse C, Bussmann A, Meyer O, Genth E, Günther RW. Hochauflösende computertomographie der lunge bei kollagenosen: eine prospektive untersuchung an 73 patienten. *Fortschr Röntgenstr.* 1994; **161**:12-18.
- 87) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early RA. *Ann Rheum Dis.* 2003; **62**; 427-430.
- 88) Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000; **43**:155-163.

- 89) Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology*. 2002; **41**:809-814.
- 90) Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; **66**(8):1066-1071.
- 91) Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the Anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003; **62**:870-874.
- 92) Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem*. 2001; **47**:1089-1093.
- 93) Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; **45**(1):20-25.
- 94) Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; **63**(9): 1079-1084.
- 95) Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993; **20**:1830-1835.
- 96) Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999; **26**:47-54.
- 97) Houssien DA, Scott DL, Jonsson T. Smoking, rheumatoid factors, and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998; **57**:175-176.
- 98) Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; **39**:1202-1205.
- 99) Aho K, Heliovaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991; **18**:1282-1284.
- 100) Matthey DL, Dawes PT, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Haajeer AH, Ollier WE. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; **47**:403-407.

- 101)** Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; **54**(1):38-46.
- 102)** Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, et al. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum.* 2002; **46**(3):640-646.
- 103)** Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW and Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 1997; **56**(8):463-469.
- 104)** Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L and Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; **50**(10):3085-3092.
- 105)** Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RR, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006; **65**(3):366-371.
- 106)** Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni M, Treves R et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 1997; **10**:1072-1078.
- 107)** Morrison SC, Mody GM, Benatar SR, Meyers OL. The lungs in rheumatoid arthritis- a clinical, radiographic and pulmonary function study. *S Afr Med J.* 1996; **86**:829-833.
- 108)** Cortet B, Flipo RM, Remy Jardin M, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995; **54**:815-819.
- 109)** Hassan WU, Keamey NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995; **54**:308-310.
- 110)** Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, et al. The sub clinical involvement of the lung in rheumatoid arthritis: Evaluation by HRCT. *Rheumatismo.* 2001; **53**:280-288.

- 111)** McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994;**33**:118-122.
- 112)** Garcia JG, Parhami N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1986; **133**:450-454.
- 113)** Yoshiya N, Toshinori T, Takashi S, Jun-ichi N, Hiroshi M, Masaki T, Eiichi S, Fumitake G. Inflammatory cells in lung disease associated with Rheumatoid arthritis. *Inter Med* 2009; **48**:1209-1217.
- 114)** Garcia JGN, James HL, Zinkgraf S, Perlman MB, Keogh BA. Lower respiratory tract abnormalities in rheumatoid interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987; **136**:811-817.

