



T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TİROİD OTOANTİKORLARI VE
TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ramin JAVADOV

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Uzmanlık tezi

2020

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TİROİD OTOANTİKORLARI VE
TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. RAMİN JAVADOV

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYŞE ÇEFLE

KÜ GÖKAEK 2019/203 19.02.2020

TEŐEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini her daim paylaşan, değerli görüş ve önerilerini esirgemeyen, tezimin şekillenmesinde büyük katkısı olan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ayşe Çefle'ye en içten sevgi ve teşekkürümü sunuyorum.

Asistanlık sürecimde her türlü bilgi ve yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu, Prof.Dr Ayten Yazıcı, Prof.Dr Erkan Derviőođlu, Pof. Dr Devrim Çabuk, Doç.Dr Alev Selek, Dr .Öđretim Üyesi Ali Erkan Duman, Dr. Öđretim Üyesi Hasan Yılmaz, Uzman.Dr. Metin Ergül'e sonsuz teşekkürümü iletiyorum.

Keyifli uzmanlık eğitimi süresi yaşamama vesile olan sevgili yan dal asistanı abilerim , ablalarım ve asistan arkadaşlarıma sevgilerimi sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, eğitim almamı sağlayan, her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, aramızdan vakitsiz ayrılan merhum manevi babam Dr .Metleb Cavadov'a minnetlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	7
TABLolar DİZİNİ.....	9
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Tanım.....	12
2.2. Tarihçe.....	14
2.3. Epidemiyoloji.....	14
2.4. Etiyoloji.....	16
2.4.1. Genetik.....	16
2.4.2. Cinsiyet.....	16
2.4.3. Sigara.....	17
2.4.4. Çevre.....	17
2.4.5. Yaşam şekli.....	17
2.4.6. Obezite.....	17
2.4.7. Enfeksiyöz ajanlar.....	17
2.4.8. Hormonal faktörler.....	18
2.5. Patogenez.....	19
2.6. Klinik Bulgular.....	22
2.6.1. Eklem Bulguları.....	22
2.6.2. Eklem dışı bulgular.....	23
2.7. Laboratuvar Bulgular.....	27
2.8. Görüntüleme Yöntemleri.....	28
2.9. Tanı ve Sınıflama Kriterleri.....	28
2.10. Romatoid Artritte Aktivite İndeksleri.....	31
2.11. Tedavi.....	33
2.11.1. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar.....	35
2.11.2. Glukokortikoidler.....	35
2.11.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar.....	36

2.11.4. Biyolojik Ajanlar.....	38
2.11.5. Diğer Biyolojik Ajanlar	40
2.11.6. Hedefe Yönelik Konvansiyonel Sentetik Ajanlar	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	41
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
5. BULGULAR	44
5.1. Demografik Özellikler	44
6. TARTIŞMA.....	50
7. ÖZET	54
ABSTRACT.....	56
KAYNAKÇA.....	58

KISALTMALAR

RA	<i>Romatooid artrit</i>
RF:	<i>Romatooid faktör</i>
TNF-α:	<i>Tümör nekroz faktör alfa</i>
Anti-CCP:	<i>Sitrulinlenmiş peptidlere karşı antikor</i>
IL-1:	<i>İnterlökin 1</i>
IL-6:	<i>İnterlökin 6</i>
EULAR:	<i>Avrupa Romatizma Derneği</i>
ACR:	<i>Amerikan Romatoloji Derneği</i>
DMARD:	<i>Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar</i>
RANKL:	<i>Nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü</i>
HLA :	<i>Human Lökosit Antijen</i>
PTPN22:	<i>Protein tirozin fosfat nonreseptör tip 22 geni</i>
RANK:	<i>Nükleer faktör κ B ligandının reseptörü</i>
PADI:	<i>Pepdil arjininden sitrulin oluşumunu katalizleyen enzim geni</i>
MHC:	<i>Major histocompatibilite kompleksi</i>
TNFAIP3:	<i>Tümör nekroz faktör, alfa-bağımlı protein 3 geni</i>
CYP19:	<i>Aromataz sitokrom P450</i>
STAT3:	<i>Sinyal çevirici ve aktive edici transkripsiyon 3 geni</i>
IgG:	<i>İmmünglobulin G</i>
IgM:	<i>İmmünglobulin M</i>
IgA:	<i>İmmünglobulin A</i>
MRG:	<i>Manyetik rezonans görüntüleme</i>
ARA:	<i>Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)</i>
CRP:	<i>C - reaktif protein</i>
DAS-28:	<i>Hastalık aktivite skoru</i>
ESH:	<i>Eritrosit sedimentasyon hızı</i>
CDAI:	<i>Klinik hastalık aktivite indeksi</i>
HAQ:	<i>Sağlık Değerlendirme Formu</i>

SDAI:	Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi
CD20:	B lenfosit yüzey markeri
COX-2:	Siklooksijenaz 2 enzimi
CTLA-4:	Sitotoksik T lenfosit antijen 4 immünglobulini
SSZ:	Sulfasalazin
AZA:	Azatioprin
LEF:	Leflunomid
MTX:	Metotreksat
HCQ:	Hidroksiklorokin
CQ:	Klorokin
Anti HBs:	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan immünglobulin G yapısında antikor
HBs Ag:	Hepatit B yüzey antijeni
Anti HCV:	Hepatit C virus antikor
Anti HBc Total:	Hepatit B cor antijenine karşı oluşan immünglobulin G yapısında antikor
PPD:	Tüberkülin deri testi
Quantiferon:	Tüberküloz doğrulama testi
VKİ	Vücut kitle indeksi
MIN:	Minimum
MAX:	Maksimum
GFR:	Glomeruler filtrasyon hızı
EBV	Epstein-Barr virüsü
BGLS	Büyük granüler lenfosit sendromu
NSAİİ	non sterid antiienflamatuar ilaçlar

TABLULARIN DİZİNİ

Tablo 1: Farklı etnik gruplar ve coğrafi bölgelere göre RA prevalansı

Tablo 2 : Romatoid artritte sitokinler

Tablo 3: Romatoid artritte eklem dışı tutulumlar

Tablo 4: ACR/ EULAR 2010 sınıflandırma kriterleri

Tablo 5:DAS-28 , CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre remisyon dağılımı

Tablo 6: Cinsiyete göre yaş dağılımı

Tablo 7: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 8: Tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımı

Tablo 9: Laboratuvar incelemeleri ortalama ve standart sapma

Tablo 10: Tiroid hormon düzeyleri ve tiroid oto antikorlarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 11: Tiroid oto antikor dağılımı

Tablo 12: Tiroid otoantikoru ile RF, ANA, Anti-CCP ve kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki

Tablo 13: Tiroid homon ve oto antikor korelasyonu

Tablo 14: Tiroid otoantikoru varlığı ile hastalık parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 15: Tiroid hormon düzeyleri ile hastalık parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal eklem (a) ve Romatoid artritli eklem (b)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit, sinovyumun inflamasyonu, kıkırdak yıkımı ve kemik erozyonu ile karakterize yaygın, kronik bir otoimmün hastalıktır. RA'nın erken evrelerinde eklem ağrısı, şişlik ve sabah tutukluğu baskın klinik özelliğdir. Özellikle el bileği ve eldeki proksimal interfalangeal eklemlerin tutulması tipiktir. Zamanla hastalık önemli ölçüde tahribat yaratarak fonksiyon kaybı ve sakatlığa sebep olabilir. RA ayrıca romatoid nodüller, akciğer, kalp tutulumu, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon dahil olmak üzere eklem dışı alanları da etkileyebilir.[1] RA gelişme riskinin % 50'si genetik faktörlere atfedilebilir. MHC sınıf II genlerinden HLA-DR 01/04 mevcudiyetinde ortaya çıkan otoantikorlara bağlı sinovit gelişimi dominanttır.[2] Sigara içmek temel çevresel faktördür. Sanayileşmiş ülkelerde RA toplumun % 0.5-1'ini etkiler ve en çok kadınlarda görülür. Tanıda 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriteri kullanılır. Laboratuvar olarak özgün testi olmayan RA'da ESH ve CRP değerlerinde artış görülürken, RF % 60, anti-CCP % 67 pozitiflik gösterebilmektedir. [3]

RA'da hastalığın erken teşhis ve tedavisi, hastaların yaklaşık % 90'ında eklem hasarının ilerlemesini önleyebilir veya önemli ölçüde yavaşlatabilir, böylece geri döndürülemez sakatlığı engelleyebilir. Tedavide esas hedefimiz hastalarda oluşabilecek eklem zedelenmelerinin sebep olacağı eklem fonksiyonlarındaki kısıtlamalara engel olmaktır. Tedavide ilk seçim preparatları kortikosteroidler ve konvansiyonel sentetik DMARD'lardır (ksDMARD). Metotreksat, bunlar içinde en çok tercih edilendir. Tedavinin hedefi 6 ay içinde remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşabilmektir. ksDMARD'lar ile optimal yanıt alınamaması, kontrendikasyon olması veya yan etki gelişmesi durumunda biyolojik ajanlara geçilmelidir. Biyolojik DMARD'lara örnek olarak Anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab, IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab, TNF- α inhibitörleri adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab ve sertolizumab gösterilebilir [3][4].

Çalışmamızın amacı ; Romatoid artrit hastalarında anti-tiroid antikorlarının sıklığının saptanması , tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, otoantikorlar, eklemlerde erozif değişiklikler ile ilişkisinin ortaya konulmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Romatoid artrit öncelikle sinoviyel eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuvar etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Artrit tipik olarak simetrik ve genellikle tedavi edilmezse kıkırdak ve kemiğin erozyonu nedeni ile eklemlerin tahrip olmasına ve eklem deformitelerine ve azalmış yaşam kalitesine neden olur.[5]

Romatoid artrit tipik olarak el ve ayaktaki küçük eklemler başta olmak üzere poliartiküler tutulumla ortaya çıkar. Genellikle çoğu hasta eklemlerde şişlik, ağrı ve sabahları 1 saatten uzun süren tutukluktan yakınır.

Bazı hastalarda sistemik semptomlar da olabilir. Poliartritin akut başlangıcı belirgin miyalji, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı ve depresyon ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla romatoid nodül, episklerit, perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon gibi ekstraartiküler belirtiler de mevcut olabilir.

Hastaların % 75-80'inde RF, anti-CCP veya her ikisi pozitif görülür. Otoantikor pozitif olanlara seropozitif RA, negatif olanlara seronegatif RA olarak tanımlanır. Otoantikorların varlığının tanısal, terapötik ve prognostik önemi vardır [5].

Romatoid artritli hastaların en sık ve en erken el ve ayak radyografilerinde eklem aralığında daralma, kemik erozyonları, periartiküler osteopeni görülebilir lakin bir kaç ay içinde devam eden sinovit zamanla belirginleşir. Bu aşamada radyografiden daha duyarlı olan ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile faydalanılarak sinovitten kaynaklanan değişiklikler saptanabilir.

RA'da tedavinin planlanması ve prognozun tayin edilmesi amacıyla sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Amerikan Romatoloji Derneği tarafından 1987'de kriterler belirlenmiştir.

RA tedavisi sinovitin kontrolü ve eklem hasarının önlenmesine yöneliktir. Tedavi seçimi, tedavi başlatıldığında hastalık aktivitesinin şiddeti, ek hastalıkları ve daha önce aldığı tedavilere yanıtı dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Tedavi stratejisi kısa sürede inflamasyonun kontrolüyle remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmaya yönelik yaklaşımları içerir. Bu amaç için hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD)

kullanılmaktadır. DMARD'lar sentetik ve biyolojik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Sentetik DMARD grubu ilaçlardan en sık tercih edilen metotreksat tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Biyolojik DMARD'lar ise sentetik DMARD'lar tedavide yetersiz kaldığında, sistemik tutulumda, toksisite geliştiği zamanlarda tercih edilir [6]. Anti-romatizmal tedavilere ek olarak hastalığın tüm aşamalarında RA'nın kapsamlı yönetiminde farmakolojik olmayan önleyici tedaviler ve müdahaleler önemlidir.

Kısaca, bu önlemler aşağıdakileri içerir.

Hasta eğitimi

Psikososyal destek

Dinlenme, egzersiz ve fizik tedavi

Beslenme ve diyet danışmanlığı

Sigarayı bırakma ve lipit kontrolü dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmaya yönelik müdahaleler

İmmünoşüpresif tedavilerin enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için aşılama.[6]

2.2. Tarihçe

Milattan önce Hipokrat zamanında romatizmal hastalıklar biliniyor olmasına rağmen ilk kez 1859 yılında İngiliz hekim Alfred Baring Garrod tarafından tanımlanmış ve romatoid artrit ismi verilmiştir. Oğlu Archibald Garrod 1907 yılında RA ve osteoartrit arasındaki ayrımı yapmış ve RA denilince tek bir hastalık anlaşılmaya başlanmıştır. 1940'da Waaler'in, 1948'de Rose ve arkadaşlarının RF (Romatoid Faktör)'ü tarif etmesi ile RA gelişiminde otoimmün proseslerin rolü ortaya çıkmıştır.[7]

2.3. Epidemiyoloji

Sanayileşmiş ülkelerde populasyonun yaklaşık % 0.5-1'ini etkilemektedir ve kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat daha sık olduğu görülmektedir. Yaşla birlikte hastalık sıklığı artsa da cinsiyet farkı azalmaktadır.

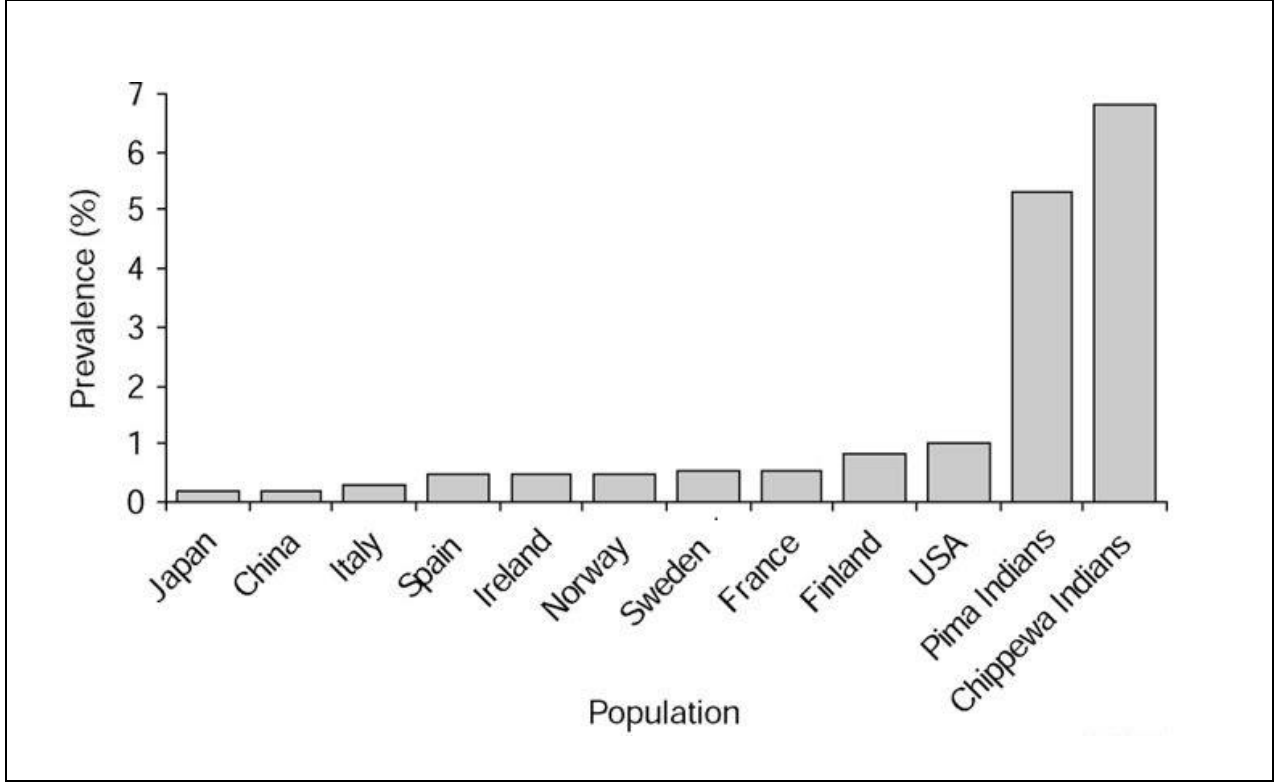
RA dünya üzerindeki tüm ırklarda görülse de prevalans ve insidansı farklılık göstermektedir. 2010 verilerine göre küresel hastalık yükü %0.24 olarak bildirilmiştir. RA'nın epidemiyolojik çalışmalarının çoğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa toplumlarında yapılmıştır. Sonuç olarak RA'nın epidemiyolojik tahminleri ve risk faktörlerinin tanımı büyük ölçüde bu populasyonlardan gelir. RA'nın prevalans ve insidansı nüfus gruplarına göre büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Kuzeyden güneye gittikçe hastalık görülme sıklığı azalmakta, buna karşın Pima Amerikan yerlilerinde 10 kat daha fazla görülmektedir.[8]

Romatoid artrit'te pozitif aile öyküsünün hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Ailesel risk seropozitif ve erken başlangıçlı RA için daha yüksektir. Birinci derece akrabalarında hastalık olanlar üç kat, ikinci derece akrabalarında hastalık öyküsü olanlar ise iki kat yüksek risk taşımaktadır.[8]

RA'nın prevalans ve insidansının zamanla değişip değişmediği belirsizdir. RA insidansı son kırk yılda azalmış olmasına karşın Minnesota, Olmstead Country' de yükselmiştir.

Ülkemizde İzmir Narlıdere ve Balçova' da 2835 kişinin tarandığı bir çalışmada prevalans %0.49 bulunmuş ve 2000 yılı nüfus verilerine göre Türk toplumuna genellediğinde prevalansın % 0.36 olduğu ortaya konulmuştur.[9]

Tablo 1. Farklı etnik gruplar ve coğrafi bölgelere göre RA prevalansı



2.4. Etiyoloji

Romatoid artritinin sebebi hala tam olarak bilinmemekle birlikte en sık görülen ve en iyi bilinen otoimmün, inflamatuvar artritir. Etiyolojisinde genetik, sigara, çevresel faktörler, hormonal faktörler, sosyoekonomik durum, enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır.

2.4.1. Genetik

Aile çalışmaları genetik yatkınlığı düşündürür. Örneğin seropozitif RA hastalarının birinci derece akrabalarında şiddetli hastalık görülme oranı beklenilenden dört kat daha fazladır.[10] Romatoid artrit hastalarının yaklaşık % 10'unun etkilenmiş olan birinci derece akrabası vardır. İkizlerde yapılan çalışmalarda, dizigotik ikizler %5, monozigot ikizler yaklaşık % 15-20'lik uyum göstermiştir. Monozigotik ikizlerde ortaya konulan bu veriler genetik faktörlerin önemini göstermenin yanı sıra genetiğin tek önemli faktör olmadığını da göstermektedir. Sınıf II major histokompatibilite kompleks (MHC) alleli HLA-DR4 ve ilişkili alleller RA için bilinen en önemli genetik risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda RA hastalarının % 70, kontrol grubun % 28 kadar HLA-DR4 eksprese ettiği görülmüştür [11]. Bu ilişki siklik sitriline peptide (CCP) karşı antikorlu hastalarda daha güçlüdür. Bu MHC genleri sadece hastalığın başlaması ile değil aynı zamanda şiddeti ile de ilgilidir. İsrail Yahudileri, Kuzey Amerika'nın Yakima yerlileri gibi bazı toplumlarda HLA-DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu toplumlarda RA ile HLA-DR1 arasında yakın bir ilişki vardır. Ayrıca HLA-DR5, HLA-DR2, HLA-DR3 ve HLA-DR7 gibi belli HLA-DR allelleri taşıyan bireylerde hastalığın görülme sıklığının kontrol gruplarına göre daha düşük görülmesi hastalık gelişimine karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir.[11], [12]

2.4.2. Cinsiyet

RA insidans oranı kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Hastalığın klinik seyri cinsiyete göre değişir, interstisyel akciğer hastalığı ve deri altı nodüller gibi ekstraartiküler tutulumların kadınlarda gelişme olasılığı daha yüksektir[8].

2.4.3. Sigara

Sigara içmek RA için en güçlü çevresel risk faktörüdür. Sigara içimi ile RA arasında doza bağlı ilişki mevcut olup, özellikle seropozitif erkek hastalarda daha güçlüdür. Sigara içmenin RA riskini gösteren gözlemlere ek olarak RA gelişiminde sigara içmenin nedensel rolünü destekleyen diğer faktörler, akciğerlerde sitrülasyonun indüklenmesi, bronkoalveolar sıvıda RA otantikörlerinin belirlenmesi ve sigara bırakılmasını takiben ortadan kalkmasıdır[8].

2.4.4. Çevre

Yapılan farklı çalışmalarda kırsal bölgelerde RA görülme oranı kentsel bölgelere nazaran daha düşük görülmüş olsa da bu ilişki tüm toplumlarda gösterilememiştir. Ayrıca kronik mukozal inflamasyon ve akciğer inflamasyonuna neden olan granit işçiliği ve silikaya maruz kalanlarda RA riskinin arttığı gösterilmiştir

2.4.5. Yaşam şekli

Çay tüketimi, vitamin D ve vitamin C kullanımının RA gelişimini azalttığı sigara tüketiminin RA riskini artırdığı gözlemlenmiştir[13][8].

2.4.6. Obezite

Birçok gözlemsel çalışma obezitenin RA için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir. Normal vücut ağırlığı olanlara karşı vücut kitle indeksi (VKİ) 25-29.9 kg/m² olanlarda RA riskinin %15, VKİ 30 kg/m² olanlar için ise %30 arttığı tahmin edilmektedir.[8]

2.4.7. Enfeksiyöz ajanlar

Uzun zamandır RA başlangıcını tetikleyebilecek enfeksiyonların tanımlanmasına ilgi duyulmaktadır. Özellikle otoimmüniteyi artıran mukozal alanların inflamasyonu üzerinde durulmaktadır. Mukozal alanların disbiyozu - periodontal, bağırsak, distal hava yolu mikrobiyal disbiyozu RA hastalarında kontrollere göre daha sık görülmekte ve tutarlı bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte rapor edilmiş birkaç bakteriyel patojen de bildirilmiştir[8][14].

Ağız boşluğu patojenleri arasında *Porphyromonas gingivalis*, *prevotella gingivalis*, *Aggregatibacter aktinomisetemcomitans* bulunmaktadır. *P.gingivalis* özellikle ilgi

çekicidir, çünkü bu patojen peptitlerin sitrülasyonu ve otoimmüniteyi artırabilen peptidlarjinin deaminazı eksprese eder[14].

Parvovirüs B19, hepatit B, hepatit C, kızamıkçık, Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi birçok viral enfeksiyonlarda poliartrit görülebilir, bu da viral enfeksiyonların RA için tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, yapılan vaka-kontrol çalışmalarının meta analizinde tutarlı bir ilişki bulunamamıştır[8] [15].

2.4.8. Hormonal faktörler

Kadınlarda postmenopozal dönem, erken menopoza yaşı, doğum sonrası dönem ve anti-östrojen ajanların kullanımı ile RA başlangıcı arasındaki ilişki, hamilelikte romatoid artrit hastalarında %75 civarında remisyon ve hamilelik sonrasında olguların % 80-90'a varan oranda alevlenmesi hormonların bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ile açıklanabilir [16]. Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyonu etkisini azaltır. Progesteron ise lenfositlere proliferatif etkiyi kodlayan antijeni baskılar. Oral kontraseptiflerin romatoid artrit başlangıcını ertelediği bilinse de hastalığın gelişimi üzerinde etkisiz olduğu bilinmektedir. Birden fazla gebelik sayısına sahip olmak ve uzun emzirme süresi (12 ay üzeri) üreme çağındaki kadınlarda seronegatif RA riskini artırır [17][18].

2.5. Patogenez

Romatoid artrit nenedi kesin olarak bilinmemekle birlikte otoimmün hastalıklar içinde inflamatuvar olaylar zincirinin en iyi açıklandığı hastalıktır. Primer etyopatogenez otoimmüniteye bağlanmaktadır. RA gelişiminde %70 risk genetik zemine bağlansa da çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik faktörler hastalık gelişimi ve ekspresyonuna katkıda bulunmaktadır .

Romatoid artrit patogenezinde tetikleyici faktör bilinmese de inflamatuvar sürecin CD4 T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. RA 'da sinoviyada görülen hücrelerin %50'den fazlasının T hücrelerinden oluşması bunun kanıtıdır. Bunların çoğu CD4+ bellek T hücreleridir, yalnızca %5 ve daha azı B hücreleri ve plazma hücreleridir. T hücreleri, B hücreleri ve pro-enflamatuvar sitokinlerin etkileşimi RA patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. T hücrelerinin TH-17 hücrelerine farklılaşması, sinoviti destekleyen güçlü bir sitokin olan IL-17'nin üretimi ile sonuçlanır. B hücreleri, antijen sunumu, otoantikor ve sitokin üreterek patojenik sürecin daha da ilerlemesini sağlar [19][20].

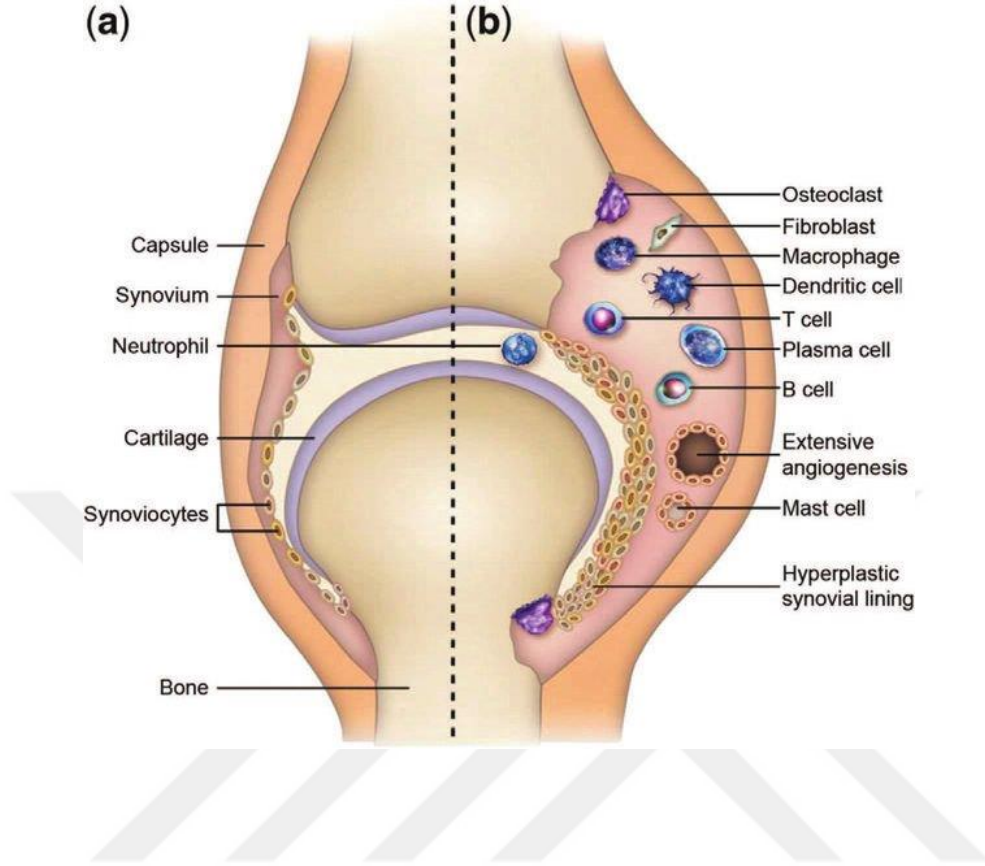
Aktive olan CD4 T hücreleri INF- γ , IL-2 salgılayarak makrofajları ve diğer T hücrelerini uyarır. Uyarılmış makrofajlar IL-1 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler üretir ve HLA moleküllerinin ekspresyonu da artar [21][11].

TABLO 2. Romatoid artritte sitokinler

T hücre kaynaklı sitokinler	IL-2,4,6,10 , INF-g
Makrofaj kaynaklı sitokinler	IL-1,6,8 ,TNF-a ,GM-CSF,TGF-b
Fibroblast kaynaklı sitokinler	IL-6 , GM-CSF,TGF-b
İnflamasyonu arttıran sitokinler	IL-1,2,6,8,12,17,18, GM-CSF, G-GSF
İnflamasyonu azaltan sitokinler	IL-4,10,11,13,TGF-b

Eklem hasarı sinovyal membranda başlar, süreci tetikleyen mononükleer hücrelerin sinovyuma akışı veya lokal aktivasyonu ve yeni kan damarlarının oluşumudur. Antijenle aktive edilen CD4 T hücreler diğer mononükleer hücreleri, sinovyal fibroblastları, kondrositleri ve osteoklastları uyararak immün yanıtı güçlendirir. Sitokinlerin, özellikle TNF-a, IL-6, IL-1'in salınması sinovyal inflamasyona neden olur. Pro-inflamatuar sitokinler artiküler etkilere ek olarak, akut faz proteinlerinin üretimi, kronik hastalık anemisi, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz dahil olmak üzere sistemik etkilerin ortaya çıkması ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı etkileyerek depresyon ve yorgunluğun gelişmesi ile sonuçlanır. Kronik dönemde ise sinovyal membranın osteoklast bakımından zengin olan kısmı olan pannus kemiği tahrip ederken, sinoviyositler ve kondrositler tarafından salgılanan enzimler kıkırdağın aşınmasına sebep olur [22] [23][24].

ŞEKİL 1. Normal eklem (a) ve Romatoid artritli eklem (b).



2.6. Klinik Bulgular

RA hastalarının klinik değerlendirilmesi detaylı öykü ve fizik muayene ile başlar. Eklem yakınmalarının süresi, sinsi mi, akut mu başladığı, tutulan eklemler ve sayılarına, şikayetlerin gün içinde değişimine dikkat edilmelidir. Romatoid artrit sistemik bir hastalıktır ve eklem yakınmalarına ek olarak subfebril ateş, halsizlik, depresyon ve kilo kaybı gibi eklem dışı yakınmalar da olabilir [5].

RA tipik olarak poliartiküler hastalık olarak ve kademeli bir başlangıçla ortaya çıkar. Ancak bazı hastalar akut başlangıçlı, gidip gelen, gezici veya monoartiküler hastalık ile başvurabilir. Genellikle baskın semptomlar ağrı, eklemlerde şişme ve özellikle sabah saatlerinde olan eklemlerde tutukluktur [25][26].

Artrit belirtileri yürüme , merdiven çıkma, giyinme, yazma, bardak ve kaşık tutma gibi günlük aktiviteleri etkileyebilir. Sabah tutukluğu özellikle yaşam kalitesini etkilemektedir. Eklemlerde görülen tutukluk, sabah yataktan kalkarken veya çok uzun süre bir pozisyonda kaldıktan sonra eklemlerin hareket ettirilmesinde bir saatten uzun süren yavaşlık ve güçlük olarak tanımlanabilir. Bu hastaların üçte birinde belirgin miyalji, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı, depresyon daha az sıklıkla ise nodüller ve episklerit gibi ekstraartiküler bulgular da olabilir [27].

2.6.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit tüm diartrodiyal eklemleri tutabilmekle beraber genellikle tipik eklem tutulumu ile diğer vakalardan ayrılır. Başlangıçta ağrı, şişlik ve eklem hassasiyeti tipiktir, büyük eklemlerde sıcaklık artışı görülebilir, kızarıklık nadirdir. Sabahları yataktan kalktığında ve uzun süren istirahatten sonra eklemlerde tutukluk görülür. Sabahları bir saatten uzun süren tutukluk inflamatuvar artritlerin tipik özelliğidir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde hastalık halsizlik, iştahsızlık, hafif kas-iskelet yakınmaları ile başlar. Bu prodrom dönemi haftalar veya aylarca devam edebilir. Spesifik bulgular aşamalı olarak ortaya çıkar ve tipik olarak metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF), bilekler ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler tutulur, ancak dirsekler, dizler, omuzlar gibi diğer sinovyal eklemler de sıklıkla tutulabilir. Distal interfalangeal eklemlerin tutulumu nadirdir. Bazen hastalarda asimetric tutulumlar görülse de simetrik tutulum paterni RA için daha özgündür [11].

El bileği tutulumu romatoid artrit'in değişmez bir bulgusudur, hareket kısıtlılığı, deformasyon ve karpal tünel sendromuna sebep olur. Dirsek ekleminde gelişen sinovit hastalığın erken döneminde bile fleksiyon kontraktürü ile sonuçlanabilir. Diz ekleminde kronik efüzyon sinovyal hipertrofi gelişimine neden olur. Sinovyal efüzyonun popliteal alana yayılması (Baker kisti) ağrı ve şişliğin ortaya çıkması ile sonuçlanır. Aksiyal tutulum üst omurga ile sınırlıdır ve atlantoaksiyel subluksasyon ile sonuçlanabilir [5][28].

2.6.2. Eklem dışı bulgular

Romatoid artritli hastaların yaklaşık % 50'sinde takip süresinde eklem dışı bulgular ortaya çıkabilir. RA'da ekstraartiküler tutulum hastalık şiddetinin bir göstergesidir ve artmış genel morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Ekstraartiküler tutulum için yaş, romatoid faktör (RF), sitrulinlenmiş peptidlere karşı oto-antikor veya antinükleer antikor varlığı, sigara, insan lökosit antijeni (HLA-DR1) risk faktörleri olarak kabul edilir. Eklem dışı tutulum olan hastalarda yaşam süresi olmayanlara göre çok daha kısadır. Felty sendromu , perikardit, plörit, vaskülit gibi durumlar özellikle azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir[5].

Romatoid artrit'in kutanöz bulgularından en sık görülen romatoid nodüldür. Neredeyse her zaman RF pozitif hastalarda görülür. Nodüller genellikle dirsek, el bileği , parmaklar ve sakral bölge gibi basıya maruz kalan bölgelerde oluşur. Çoğu cilt nodülünde spesifik tedaviye gerek yoktur. Ağrılı nodüller ve eklem hareketine mani olan nodüllere glukokortikoid enjeksiyonu yapılması regresyona neden olabilir. Diğer cilt tutulumları vaskülit, nötröfillik dermatozlar–Sweet sendromu ve piyoderma gangrenosum olarak gösterilebilir[29].

Romatoid artrit'te en sık görülen hematolojik tutulum anemidir. Anemi başlıca eritropoietin sentezinde azalma ve dalakta eritrosit yıkımının artmasına bağlıdır ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olup genellikle normositik hipokrom anemi şeklinde görülür. Trombositoz ve eozinofili RA'da sıklıkla görülmekte olup hastalık aktivitesi ile orantılıdır

ve tedavi gerektirmez. Trombositopeni Felty sendomu gibi durumlarda görülür ve daha nadirdir. Felty sendromu daha çok seropozitif hastalarda görülmekte olup splenomegali ve lökopeni ile tanımlanmaktadır. Ayrıca anemi, trombositopeni ve bacak ülserleri de eşlik edebilir. Büyük granüler lenfosit sendromu (BGLS) veya psödo - Felty sendomu, Felty sendromundan ayırt edilmelidir. BGLS sendromlu hastalarda dolaşımında çok sayıda büyük granüler lenfositler, ayrıca nötropeni, splenomegali ve sık enfeksiyonlar görülmektedir. BGLS nadiren olsa da T hücreli büyük granüler lenfositik lösemiye dönüşebilir. Ek olarak, metotreksat alan ve immünsupresif tedavi almayan aktif RA hastalarında lenfoma riski artmıştır. RA hastalarında uzun süre devam eden hastalık aktivitesi major lenfoma riskidir[29].

RA hastalarında koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, kapak yetmezliği riski artmıştır. Perikardit ve daha nadir olarak miyokardit görülebilir. Hastalığın seyri sırasında hastaların %10'undan daha azında klinik perikardit atağı görülürken, %30'unda ekokardiyografik olarak tespit edilebilen lakin klinik öneme sahip olmayan perikardiyal efüzyon görülmektedir. Perikardit seropozitif hastalarda daha sık görülmektedir, ekstraartiküler tutulumlar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Miyokardit, granülamatöz ve interstisyel olabilir. Granülamatöz tip RA için daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Miyokardit eklem dışı tutulum olan hastalarda ve hastalık aktivasyon dönemlerinde daha sık görülür. RA koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörüdür. RA hastalarında ani ölüm ve miyokard enfarktüsü sıklığı artmıştır ve böylece kardiyovasküler hastalık RA'lı hastalarda mortalitenin artmasına önemli bir katkıda bulunur[30][31].

Romatoid artritte akciğer tutulumu sık görülmektedir ve özellikle erkeklerde daha fazladır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve plevral tutulum en yaygın görülmektedir. Ayrıca parankimde 1 cm'den büyük, periferik yerleşimli, multipl sayıda nodüller ve pnömokonyozla karakterize Caplan sendromu da RA'da görülebilen akciğer tutulum şeklidir. Plevral tutulumlar eksüdatif efüzyon, ilaca bağlı plörit, ampiyem ve pnömotoraks şeklinde görülebilir. Romatoid akciğer nodülleri, RA'ya özgü tek akciğer tutulumu olup prevalansı net değildir ve genellikle subplevral alanlarda veya interlobüler septa ile birlikte bulunur. Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Genellikle asemptomatiktir, ancak nodüllerin kavitasyonu ve rüptürü plevral efüzyon, pnömotoraks, hemoptizi , bronkoplevral fistül ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir[32].

Romatoid artritinin böbrek üzerinde direkt etkisi nadirdir ve böbrek fonksiyon bozukluğunun hızlı ilerlemesi olmaksızın genellikle mezangioproliferatif, membranöz nefropati ve romatoid vaskülit görülebilir. Böbrek fonksiyon bozuklukları arasında ilaç toksisitesi daha yaygındır, çünkü non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), metotreksat ve siklosporin dahil RA tedavisinde kullanılan birçok ilaç böbrek fonksiyon bozukluğu yapabilir. Anti-TNF ilaçlar ile tedavi edilirken glomerülonefrit gelişen nadir hastalar vardır[29].

RA'da en sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikka'dır ve tüm RA hastalarının % 10-20'sinde görülür. Keratokonjunktivitis sikka hastalık aktivitesi ile korele değildir. Episklerit ve sklerit hastaların % 5'den daha azında görülür ve episklerit hastalık aktivitesi ile ilişkilidir[33].

RA'da sistemik veya lokal faktörlerden kaynaklanabilen merkezi ve periferik sinir sistemlerini içeren bir dizi nörolojik anormallik olabilir. Karpal tünel sendromu en sık görülen nörolojik tutulumdur ve ayrıca radikülopati ve sıkıştırma miyelopati de ortaya çıkabilir. Romatoid vasküli olan hastalarda mononöritis multipleks veya simetrik polinöropati görülebilir. Romatoid artritte merkezi sinir sistemi tutulumları oldukça nadirdir. Bu durumlar arasında servikal miyelopati, santral sinir sistemi vasküli ve romatoid nodüller, menejit ve çok nadiren progresif multifokal lökoensefalopati bulunur[34].

Tablo 3. Romatoid artrit eklemler dışı tutulumlar

Deri	Romatoid nodüller, vaskülit (% 25-50)
Hematolojik	Normokrom normositer anemi (%25-30), trombositoz, trombositopeni (< % 5) , lökositoz, lenfadenopati
Göz	Keratokonjunktivitis sikka (% 10-15) , iritis, episklerit
Karaciğer	Transaminazlarda nonspesifik yükseklik
Damar	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit (%5)
Kas	Kas atrofisi, inflamatuvar miyozit (< % 5)
Kalp	Perikardit, nodül oluşumu (%5), myokardit
Felty sendromu	Nötropeni ile beraber splenomegali
Solunum sistemi	Plevral efüzyon, plevrada kalınlaşma, pulmoner nodüller, interstisyel akciğer hastalığı, Caplan sendromu, pulmoner hipertansiyon, bronşiolitis obliterans
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, sekonder amiloidoz
Nörolojik	Periferik tuzak nöropati, atlantoaksiyel subluksasyona bağlı servikal miyelopati.

2.7. Laboratuvar Bulgular

Romatoid artrit tanısı için kendine özgün bir test yoktur. Bununla beraber IgG'nin Fc farçasına karşı oluşan IgM veya IgA tipi bir otoantikör olan romatoid faktör (RF) romatoid artrit hastalarının % 70-80'inde görülür. Tanısal yararı özgüllüğünün nispeten düşük olmasından dolayı sınırlıdır, çünkü sağlıklı popülasyonun %5-10'unda, SLE'li hastaların %20-30'unda, Sjogren sendromu ve neredeyse tüm miks kriyoglobulinemilerde görülebilmektedir. RF sıklığı genel popülasyonda yaşla birlikte artar ve >65 yaşlı sağlıklı bireylerin % 10-20'sinde pozitiflik görülmektedir. Normalin üst sınırının en az üç katı gibi daha yüksek RF titreleri RA için biraz daha özgül kabul edilmektedir[11] [35].

Sitrüline peptitlere karşı gelişen antikörler (anti-CCP) RA tanısında geniş kullanılmaktadır. Anti-CCP antikörleri RA için RF'ye benzer duyarlılığa sahiptir, ancak çok daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir (% 95-98). Çoğunlukla RF pozitif hastalarda görülse de RF yokluğunda da tespit edilebilmektedir. Anti-CCP varlığı eklem erozyonu ve daha agresif hastalık seyri ile ilişkilidir. Sağlıklı popülasyonda % 1.5 ve diğer romatizmal hastalıklarda da düşük oranda görülebilse de anti-CCP RA tanısını doğrulamak ve prognozu tahmin etmek için faydalı bir testtir. Normalin üst sınırının en az üç katı kadar yüksek anti-CCP titreleri RA için çok daha spesifiktir[35][36].

Hemen hemen tüm RA hastalarında CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır ve bu artış, hastalık aktivite derecesi ve ilerleyici eklem hasarı ile orantılıdır. Akut faz reaktanları seviyeleri RA için spesifik olmasa da genel olarak osteoartrit ve fibromiyalji gibi enflamatuvar olmayan kas iskelet sistemi hastalıklarından ayırmak için yararlıdır. Aktif RA'lı hastalarda trombositoz, lökositoz, fibrinojen ve seruloplazmin yüksekliği de görülebilir[36][35].

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrular ancak RA için spesifik bulgu yoktur. Sıvı çoğu kez bulanıktır, viskozitesi azalmıştır, protein içeriği artmıştır ve glukoz konsantrasyonu normal yada hafif azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000 ile 50,000 arasında değişir ve PMNL hakimiyeti vardır[11].

2.8. Görüntüleme Yöntemleri

Romatoid artritte erken dönemde radyolojik değerlendirme genellikle tanıya yardımcı değildir. Hastalık ilerledikçe radyolojik bulgular daha belirgin hale gelse de bu bulguların hiçbiri romatoid artrit için spesifik değildir.

RA'da direkt grafide esas görüntü; juksta-artiküler osteopeni, eklem aralığı daralması, kemik erozyonu, yumuşak doku şişliği, sinovyal kistler ve simetrik tutulumdur. Juksta-artiküler osteopeni erken hastalık döneminde ortaya çıkabilir, ancak kırık kaybı ve kemiklerde erozif değişiklikler uzun süren hastalık aktivitesi sonrası gelişmektedir. Direkt grafinin asıl önemi kemik erozyonu ve kırık kaybını saptamak, hastalık seyrini izlemek ve cerrahi ihtiyacı belirlemektir.

Kemik ve eklem görüntülemesinde kullanılan diğer yöntemler ise ultrasonografi, MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ve kemik sintigrafisidir. Standart görüntüleme yöntemlerine göre üstünlükleri erken hastalık döneminde, kalıcı eklem hasarı gelişmeden önce ortaya çıkan sinovitin tespit edilmesinde faydalıdır[11].

2.9. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

Tipik hastalık kliniği olan hastalarda RA tanısı kolaylıkla konulabilir, ancak yapısal yakınmalar, geçici eklem ağrısı ve asimetrik sinovitin görüldüğü erken hastalık zamanı tanı çok daha zor olabilir. Kesin tanı tipik hastalık bulguları ve diğer inflamatuvar süreçlerin ekarte edilmesine bağlıdır. Diğer inflamatuvar artritlerden kolay ayırmak, hastalığın hangi aşamada olduğu ve buna uygun tedavi düzenlenmesi amacıyla sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur[11].

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (*American College of Rheumatology, ACR*) 1987 yılında RA için sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlerin, romatoid artrit için duyarlılığı % 91- 94 özgüllüğü % 89'dur. Özgüllüğünün düşük olması ve erken hastalık döneminde düşük duyarlılığı , diğer inflamatuvar artritlerden ayırmada zorlanma ve agresif hastalık seyri için prediktif değerinin düşük olmasından dolayı yeni sınıflandırma kriterlerine gereksinim duyulmuştur[11][37].

2010 yılında ACR (American College of Rheumatology) ve EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri

geliştirilmiştir. Bu sınıflama kriterlerinde daha önceden tanımlanmış olan 1987 ACR kriterlerine göre daha erken aşamada hastalığı tanımlayacak özelliklere odaklanılmıştır. 2010 ACR/EULAR kriterleri erken sinovit aşamasındaki ve farklı artrit paternleriyle seyreden romatoid artrit hastalarını da tanımlayarak kalıcı değişiklikler gelişmeden tedavi başlamamıza yardımcı olmaktadır[35].

2010 ACR/EULAR kriterlerinde tutulan eklem sayısı, seroloji, akut faz reaktanları, semptom süresine göre puanlama yapılır, kesin RA olarak sınıflandırmak için en azından bir eklemden artrit varlığı, mevcut sinoviti açıklayacak diğer inflamatuvar artritlerin bulunmaması, dört alandan minimum 6 puan alınması gereklidir [35].



Tablo 4. ACR/ EULAR 2010 SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Hedef populasyon	
1.Klinik sinoviti olan en az bir eklem olması	
2.Sinovitin başka bir hastalıkla açıklanamaması	
A-D kategorileri arasında $\geq 6/10$ puan alan hastalar RA olarak sınıflandırılır	
A-Tutulan eklemler	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olan veya olmayan)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 üzeri eklem (en az bir küçük eklem)	5
B-Seroloji (en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF veya negatif anti-CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP	3
C-Akut faz reaktanları(en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D-semptom süresi	
< 6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

2.10. Romatoid Artritte Aktivite İndeksleri

RA hastalarında optimal tedavinin belirlenmesi, hastalık takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi gereklidir. Bu amaçla hastalığın ana özelliklerini baz alan farklı aktivite skorları kullanılmaktadır. Pratikte hastalık aktivite skoru-28 (Disease Activity Score-DAS28) , klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index-CDAI), basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru (Simplified Disease Activity Index- SDAI) gibi skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

DAS-28 skoru CRP veya ESH kullanılarak hesaplanabilir. Ek olarak ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve hastanın genel sağlığı gibi hastalığın ana özellikleri de formüle dahil edilmektedir. Aktivite belirlemede düşük, orta ve yüksek hastalık aktivitesine karşılık gelen skorlama önerilmiştir. Remisyon için ise sınır değer <2.6 olarak belirlenmiştir. DAS-28 ESH ve DAS-28 CRP birbirinin yerine kullanılabilse de sınır değerlerinin DAS-28 CRP için DAS-28 ESH'den daha düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca bir JAK-2 inhibitörü olan Tofacitinib kullanan hastalarda DAS-28 CRP ile hesaplanan <2.6 oranları DAS-28 ESH ile karşılaştırıldığında üç kat daha fazladır. Bunun sebebi CRP'nin JAK-2 inhibitörleri tarafından normalize edilmesine rağmen ESH üzerinde etkisiz olmasıdır.

CDAI diğer aktivite skorlarından farklı olarak akut faz reaktanlarının ölçümünü gerektirmez. CDAI, diğer hastalık aktivite skorları, eklem hasarı ve fonksiyon bozukluğu ile koreledir. Avantajı tamamen klinik kriterlere dayanması, acil tedavi kararlarını kolaylaştırması ve RA'daki ana hedef organ olan eklemlerin değerlendirilmesini içermesindedir. Bu özellik klinik çalışmalarda ve pratikte çok önemlidir, çünkü laboratuvar ihtiyacını ve laboratuvar varyasyonlarının negatif etkisini ortadan kaldırır. CDAI hesaplamak için hesap makineleri mevcut olup, hassas ve şiş eklem sayısı, hastanın genel iyilik haline göre hastanın hastalığına verdiği puan (0-10) ve doktor tarafından hastanın global değerlendirilmesi (0-10) dahil edilerek kolaylıkla hesaplanabilmektedir.[38]

Tablo 5. DAS-28 , CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre remisyon dağılımı

Hastalık aktivitesi	CDAI	SDAI	DAS-28
Remisyon	< 2.8	≤ 5	< 2.6
Düşük hastalık Aktivitesi	≤ 10	≤ 20	≤ 3.2
Orta hastalık Aktivitesi	>10 ve ≤ 22	≤ 40	>3.2 ve ≤ 5.1
Yüksek hastalık Aktivitesi	>22	>40	>5.1

Hastalara her muayenelerinde skora bakılır ve tedavileri hastalık aktivite skorlarına göre düzenlenir.

2.11. Tedavi

RA tedavisinde birincil hedef, enflamasyonu azaltarak ağrıyı kesmek, remisyona elde ederek fonksiyon kaybı ve deformitelerin gelişimini önlemektir. Bunu başarmak için hastalığı erken tanımak ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları (disease modifying antirheumatic drugs–DMARD) hemen başlamak gereklidir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için hastalık aktivite indekslerinin kullanılması ve 3-6 ay içinde remisyona veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşılması önerilmektedir. RA tedavisi *farmakolojik* ve *farmakolojik olmayan önleyici tedaviler* olarak iki başlık altında özetlenebilir[39].

Farmakolojik tedavide non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik DMARD'lar, hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastalık aktivitesi, ek hastalıkların varlığı, hasta tercihi, agresif hastalık seyrini öngören prognostik faktörlerin varlığı, hastalığın evresi ve geri ödeme koşulları göz önünde bulundurularak monoterapi veya kombinasyon tedavisi uygulanabilir. Farmakolojik tedavi başlamadan önce genel değerlendirme için aşağıdaki temel çalışmalar yapılmalıdır.

Tüm hastalarda kan sayımı, serum kreatinin, GFR, aminotransferazlar, ESH ve CRP çalışılmalı.

Hepatit B ve C: Bilinen hepatit öyküsü olmayan tüm hastalarda metotreksat ve leflunomid dahil olmak üzere konvansiyonel sentetik ve biyolojik DMARD'larla tedaviye başlamadan önce Hepatit B ve C taramalıdır. ≥ 20 prednizolon ve eşdeğerleri ile tofasitinib kullanan hastalarda da benzer şekilde tarama yapılmalıdır. Endikasyon olan hastalara profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır[6].

Hidroksiklorokin kullananlar için göz taraması: Tedavinin ilk yılında görme alanı, göz dibi muayenesi dahil tam bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Tedavinin devam ettirilmesi halinde benzer muayene beş yıl sonra tekrarlanmalıdır[40].

Latent tüberküloz taraması: Biyolojik DMARD'lar ve tofasitinib kullanmadan önce tüberkülin deri testi (PPD) veya Quantiferon çalışılarak latent tüberküloz taraması yapılmalıdır. Testlerin yanlış negatif risklerini göz önünde bulundurularak akciğer grafisi de çekilmelidir[6].

Farmakolojik olmayan önleyici tedaviler-: Farmakolojik tedaviye ek olarak, hastalığın tüm aşamalarında romatoid artrit in kapsamlı yönetiminde farmakolojik olmayan önleyici tedaviler ve tıbbi müdahaleler önemlidir. Hastalık ve tedavisi ile ilgili konuları ele alan eğitimler, sağlıklı yaşam önerileri ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerini en aza indirmeye hedefleyen stratejiler tüm hastalarda ele alınmalıdır. Kısaca farmakolojik olmayan önleyici tedbirler şunları içerir:

Hasta eğitimi

Psikososyal destek

Dinlenme, egzersiz ve fizik tedavi

Beslenme ve diyet danışmanlığı

Sigaranın bırakılması

Lipid kontrolü ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltan tedbirler

Osteoporoz taraması

Enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için aşılama [41][42]

2.11.1. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

NSAİİ'ler inflamasyonu hızlı kontrol ederek ağrı ve eklem şişliğini azaltmakta faydalı olsa da, hastalığın daha uzun süreli kontrolü ve eklem hasarını önleme de yeterli değildir. Ayrıca bu ajanların orta ve yüksek dozda kronik kullanımında yan etki riskleri artmaktadır. NSAİİ'ler eğer kontrendikasyon yok ise tolere edilen optimal dozda minimum iki hafta kullanılır, çünkü maksimum analjezik ve antienflamatuar etki 10 ile 14 gün içinde elde edilir. Yaşlı hastalarda, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği olanlarda ve diğer komorbiditeleri olanlarda daha düşük dozlarda ve yakın takip edilerek kullanılmalı ve uzun süre kullanım tercih edilmemelidir.

Gastrointestinal kanama riski, ileri yaş, peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda yüksek doz NSAİİ ve beraberinde antikoagulan kullanımı durumunda çok daha artmaktadır. Gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastalara beraberinde bir gastroprotektif ajan (proton pompa inhibitörü , H2 bloker) verilmeli veya COX-2 inhibitörü tercih edilmelidir[43].

2.11.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, RA hastalarında sinovite bağlı semptom ve bulguların hızlı baskılamasında oldukça etkili ilaçlardır. Oral glukokortikoidler RA tedavisinde yaygın olarak kullanılır, bazı hastalarda intraartiküler veya intramüsküler kullanımdan da yararlanılabilir. Ayrıca glukokortikoidler RA'lı hastalarda kısa ve orta vadede radyolojik ilerlemeyi geciktirmektedir. Bununla birlikte, bu ajanlar artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olabileceğinden uzun süre ve tek başına kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Şiddetli aktif RA'nın ilk tedavisinde, özellikle erken hastalıkta NSAİİ'lerin etkisiz kaldığı hafif hastaların tedavisinde, hastalık aktivitesinin kontrol edilmesinde oral glukokortikoidler kullanılmalıdır. Çünkü, NSAİİ'lere nazaran etkisi oldukça hızlı başlar ve semptomları düzeltmede daha fazla etkindirler. Sinovit üzerinde kontrol elde etmek için genellikle 5 ile 20 mg prednizon yeterli olmaktadır. Daha sonra hastalık kontrol edilerek remisyon elde edildiğinde glukokortikoidler tolere edilebilen en düşük doza inilmeli ve mümkün olabilen bir grup hastada azaltılarak kesilmelidir[44].

2.11.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar

Bu grup ilaçlar hem aktif sinoviti hem de aktif hastalığın diğer belirti-bulgularını ve eklem erozyonunu önlemek için yaygın kullanılmaktadır. Etkileri yavaş olarak, zamanla başlar. Bu nedenle kontrendikasyon yok ise mümkün olan en erken zamanda başlanmaları gereklidir. En sık kullanılanları metotreksat (MTX), hidroklorokin (HCQ), sülfasalazin (SSZ) ve leflunomid (LEF)'dir. DMARD'lar farklı etkinliğe ve yan etkilere sahip olduğundan hastalar belli aralıklarla klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir.

Metotreksat: RA tedavisinde ilk tercih edilen ve en çok kullanılan konvansiyonel sentetik DMARD'dır. Etkisini dihidrofolik asitin dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmasını engelleyerek gösterir ve bir folik asit antagonistidir. MTX aynı zamanda güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip adenosinin hücre dışı konsantrasyonunu artırır. MTX , genellikle oral yoldan kullanılsa da subkutan ve intravenöz formları da mevcuttur. Genellikle haftalık tek doz halinde kullanılır. Hastalık şiddeti, hasta yaşı, ek hastalıklar, böbrek fonksiyonuna bağlı olarak haftada bir kez 7.5 ile 15 mg arasında bir dozla tedaviye başlanılmaktadır. MTX dozu tolere edildikçe, artrit semptom ve bulgularını kontrol etmek için gerektiğinde artırılır. Genel yaklaşım dört hafta sonra, hastalık aktivitesi ve hasta toleransına göre haftada 2.5-5 mg arasında artırılması şeklindedir. Genel hedef doz haftada en az 15 mg'dır, olağan haftalık maksimum doz 25 mg'dır. Oral optimal dozu tolere edemeyen hastalarda başka DMARD denemeden önce subkutan MTX denenebilir veya oral form iki doza bölünmüş şekilde kullanılabilir.[45]

MTX kullanımı birkaç hasta grubunda kontrendikedir.

- Hamile kalmayı düşünen veya yeterli doğum kontrolü yapmayan kadınlar
- Hamile kadınlar
- Karaciğer hastalığı olan veya aşırı alkol alan hastalar
- Evre 4 böbrek yetmezliği olan hastalar(GFR 30 ml/dak'dan az olanlar)

MTX kullanmakta olup hamilelik planlayan kadınlarda, en az 3 ay önce ilaç kesilmeli ve folik asit kullanımını gebelik boyunca devam ettirilmelidir. RA'da kullanılan dozlarda MTX ile ilişkili toksisiteler önerilen monitörizasyona uyulduğunda çok nadiren hayati tehdit eder olsa da yan etki açısından yakından izlenmelidir. En sık görülen yan etkiler GİS

intoleransı, mukozit, kemik iliği süpresyonu, böbrek, karaciğer ve akciğer toksisitesidir[43][45].

Leflunomid: İmmun modülatör bir ilaç olup dihidroorotate dehidrogenazı inhibe ederek B hücre çoğalmasını, nötrofil kemotaksisini ve immün globülin sentezini engeller. MTX'a yetersiz yanıt olan hastalarda ek olarak veya MTX tedavisi yerine kullanılabilir. LEF'in MTX yerine kullanıldığı durumlarda günlük doz 20 mg'dır. Kombinasyon halinde kullanılıyorsa başlangıçta günlük 10 mg verilmeli veya MTX dozu azaltılmalıdır. Her iki ilaç potansiyel hepatotoksik olduğundan kombinasyon terapilerinde aylık aminotransferaz takibi yapılmalıdır. LEF'in en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinde olup diyare görülebilir. En ciddi yan etkisi hepatotoksite olup doz bağımlıdır. Karaciğer hastalığı olanlar ve yoğun alkol tüketen hastalarda kullanılmamalıdır. Diğer yan etkileri alopesi, miyelosupresyon, hipertansiyon ve döküntüdür. Yan etki geliştiği zaman doz azaltılması veya ilacın kesilmesi gereklidir. LEF teratojenik ilaç olup uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Ciddi toksite, enfeksiyon ve beklenmedik hamilelik gelişmesi durumunda kolestimamin ile şelasyon gereklidir[46].

Sülfasalazin: Antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immünosupresif etkilere sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de makrofajlardan TNF- α ekspresyonunu, IL-8 salgılanmasını ve B-hücre fonksiyonunu baskıladığı bilinmektedir. Sülfasalazin bir ön ilaç olup, bir azot bağı ile sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşmaktadır. Oral yoldan alınan SSZ kolonda azoredüktaz enzimi tarafından sülfapiridin ve 5-ASA olmak üzere iki bileşenine indirgenir. Anti-romatizmal etkinliği sülfapiridine ve inflamatuvar bağırsak hastalığındaki etkinliği 5-ASA'ya bağlanmaktadır. Tedaviye başlarken yan etki riskini en aza indirmek için düzenli laboratuvar takibi ile doz kademeli olarak artırılmalıdır. Günlük etkin doz 2 gr ve günlük maksimum doz 3 gr olarak bildirilmiştir. Tedavinin ilk üç ayında 2-4 haftada bir kreatinin ve transaminazlara bakılmalı sonrasında üç ayda bir bakılmalıdır. En önemli yan etkisi lökopenidir buna ilaveten hemolitik anemi, alopesi, toksik hepatit, ürtiker ve Stevens-Johnson sendromu da gelişebilir. SSZ erkeklerde geri dönüşümlü oligospermi ve erkek fertilitesinde azalmaya neden olabilir. Hamilelik ve emzirme döneminde güvenli kabul edilir[47].

Hidroksiklorokin: Kınakına ağacı kabuklarından üretilen ve sıtma tedavisinde kullanılan bir immünomodülatör ilaçtır. TLR (toll like receptors) aktivasyonunu ve B hücreleri ile

kostimülasyonunu bloke ederek B hücre aktivasyonunu ve makrofajlardan IL-1, IL-6, TNF- α sentezini baskılar. Fosfolipaz A1'in inhibe edilmesi, prostaglandin antagonizasyonu, lizozomal membranların stabilizasyonu da antiromatizmal etkisinde rol oynamaktadır. Hidroksiklorokin 200 mg standart dozlarda üretilmektedir ve standart günlük dozu 5 mg/kg/gün'dür. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal diskomfort, allerjik reaksiyon, cilt ve mukozada hiperpigmentasyon baş ağrısı, QT zamanında uzama ve retinopatidir. Retinopati sıklığı doz ve zamanla doğru orantılıdır. Retinopati 5 mg/kg/gün ve daha yüksek doz kullanımlarda 10 yılda %2, 5 mg/kg/gün'den daha düşük doz kullanımlarında 10 yılda %1 olarak bildirilmiştir. Bu yüzden aralıklı göz muayenesi önerilmektedir[40].

2.11.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlardan en iyi bilinen ve en sık kullanılanlar TNF- α inhibitörleridir. Bu ilaçlar hem monoterapi hem de MTX ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Ancak MTX veya başka DMARD ile kombinasyonun tedavide daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar aktif sinoviti baskılayarak uzun süren remisyona ulaşmakla kalmayıp aynı zamanda radyolojik progresyonu ve ileri eklem hasarını da yavaşlatmaktadır. Anti-TNF ajanları başlama konusunda ortak konsensus olmasa da, genellikle 3-6 aylık konvansiyonel DMARD tedavisine yanıtız veya ciddi ekstraartiküler tutulum olan hastalarda tercih edilmektedir.

TNF- α inhibitörleri TNF- α 'nın enfeksiyonlara karşı savunmadaki rolünü ortadan kaldırdığı için enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. TNF blokajı ile özellikle latent tüberkülozun aktivasyon riski önemlidir. Tüberküloz aktivasyonu riskini azaltmak için tedavi başlamadan önce tüm hastalar, akciğer grafisi, PPD veya quantiferon testi ile latent tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli bulunan tüm hastalara 9 ay boyunca izoniazid ile profilaksi verilmelidir. Ayrıca anti-TNF tedavi ile viral hepatitlerin de aktive olabileceği akılda tutulmalı ve tüm hastalar viral hepatit yönünden taranmalıdır. Pozitiflik bulunan hastalar uygun antiviral profilaksi açısından değerlendirilmelidir.

TNF-a inhibitörleri ile tedavinin enjeksiyon yeri reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları, lökopeni, psoriatik cilt lezyonları, ilaç ilişkili lupus ve cilt reaksiyonları gibi yan etkileri de akılda tutulmalıdır[11][48][49].

Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal antikorudur. MTX ile kıyaslandığı zaman remisyon sağlamada iki kat başarılıdır ayrıca radyolojik progresyonu önlemede daha başarılıdır. İki haftada bir subkutan şekilde uygulanır.[49]

İnfliksimumab: Kimerik monoklonal antikordur . Başlangıçta 3 mg/kg 0, 2 ve 6. Haftalarda ardından 6-8 haftada bir intravenöz yoldan uygulanır[49].

Etanersept: TNF- α reseptörlerinin IgG1'in Fc parçasına bağlanmasıyla ortaya çıkan füzyon proteinidir. Subkutan yoldan haftada 50 mg şeklinde kullanılır.[49]

Sertolizumab: Polietilen glikola bağlanmış TNF- α antikorunun Fab parçasıdır. İlaç membrana bağlı çözünür TNF- α 'yı nötralize eder. 2 haftada bir subkutan uygulanır ve bazı hastalarda 4 haftada bir de idame tedavisi için etkili olabilir[50].

Golimumab : İnsan TNF- α 'yı soluble ve transmembran biyoaktif formlarına bağlanarak inaktif eden IgG1 kappa monoklonal antikorudur. Ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır[50].

2.11.5. Diğer Biyolojik Ajanlar

Rituksimab: Bir şimerik IgG1 monoklonal antikorudur. Rituksimab CD20 pozitif hücreleri ortadan kaldırır, kompleman aracılı sitotoksisiteyi indükler ve apoptozu uyarır. Genellikle 6 ayda bir ve gerektiğinde daha uzun aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır[50].

Anakinra: Rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. RA tedavisinde diğer biyolojik ajanlara göre daha az etkilidir. Etki süresi 4-6 saattir, günlük 100 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Etkinliği zayıf ve etki süresi kısa olduğundan konvansiyonel DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır[50].

Tosilizumab: IgG1 alt sınıfının anti-human IL-6 reseptör blokörüdür. Tosilizumab IL-6 reseptörünün hem çözünür hem de membrana bağlı formlarına bağlanır böylece sitokin reseptör kompleksinin etkisini bloke eder. İnfüzyon veya subkutan formları vardır[50].

2.11.6. Hedefe Yönelik Konvansiyonel Sentetik Ajanlar

Tofasitinib: Bir janus kinaz (JAK) inhibitörü olup MTX ve diğer DMARD'lara yanıtı olmayan orta ve şiddetli aktif RA hastalarında kullanılır. Monoterapi olarak veya sentetik DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Tofasitinib günde iki kez oral olarak 5 mg'lık dozlar şeklinde kullanılır [43].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş olan ve 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı konulan hastalar dahil edildi. Toplam hasta sayısı 317 olup , 30 hasta çalışma kriterlerine uygun olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma toplam 287 hasta ile devam ettirildi. Tiroid hastalığı, tiroid operasyon hikayesi ve tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda tahlil yapıldığı andaki hastalık aktivitesi DAS-28 skoru ile hesaplandı, Anti-nükleer antikolar (ANA), anti –CCP, Romatoid Faktör (RF), CRP, sedimentasyon , TSH, T3, T4, anti-TPO (anti-mikrozomal antikor) ve anti -TG (anti-tiroglobulin antikor) hastanın cinsiyeti ve yaş bilgileri kaydedildi. Hastalık süresi, ek hastalıklar ve almakta oldukları tedaviler retrospektif şekilde hasta takip dosyalarından elde edildi. Çalışmayla ilgili 19.02.2020 tarihli KÜ GÖKAEK 2019/203 protokol kodlu karar numaralı Kocaeli Üniversitesi bilimsel araştırmalar etik kurulu onayı alınmıştır.

Araştırmanın amacı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen romatoid artritli hastalarda tiroid otoantikor sıklığının saptanması, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi , hasta yaşı, hastalık süresi, cinsiyet, ANA, anti-CCP, eklemlerde erozif değişiklik ve kullandığı ilaçlar ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- RA tanısı ile takip ve tedavi edilmiş olmak.
- 18 yaş üzerinde olmak.
- 2019-2020 yılları arasında rutin kontrollere gelmiş olmak.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Gebe ve emziren kadın olmak
- 18 yaş altı olmak
- Tiroid operasyonu öyküsü olmak

- Tiroid hastalık öyküsü olup , tiroid hormon replasman tedavisi veya antitiroid tedavi alıyor olmak.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75.persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde normal dağılım varsayımı sağlanmadığında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza 287 RA hastası dahil edildi. Hastaların 209'u kadın (%72.8), 78'i (%27.2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 54.19 ± 12.39 (min 18 – mak 81) yaş olarak saptandı. Hastalık süresi 103.63 ± 62.83 (min 12-mak 432) ay, hastalık takip süresi ise 98.77 ± 63.108 (min 12, mak 376) ay olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasında yaş grupları benzer olmakla birlikte, hastalık süresi ve takip sürelerinin kadınlarda anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü.(tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete göre yaş dağılımı

	Kadın			Erkek			P
	Ortalama	St.Sapma	Min-Mak	Ortalama	St.Sapma	Min-Mak	
yaş	53.44	12.10	18-76	56	12.9	21-81	0.131
Hastalık süresi (ay)	107.36	57.07	12-432	93.71	74.32	18-388	0.005
Hastalık takip süresi(ay)	102.83	58.97	12-376	87.90	72.34	12-376	0.005

Değişkenler, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri olarak verilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı

Hastaların %58.9 (n:169)'unda RF, % 57.5 (n:165)'inde anti-CCP, % 47.3 (n:136)'ünde RF ve anti-CCP, %69 (n:198)'unda RF veya anti-CCP pozitif saptandı. Anti-nükleer antikolar (ANA) hastaların % 28.9 (83)'ünde pozitif. El-ayak grafisinde erozyonu olan hasta oranı %24 (69) idi. Tedavilerine bakıldığında hastaların %69'u (198) steroid, %46.3'ü (133) metotreksat, % 31.7'si (91) hidroklorokin, % 34.5'i (99) leflunomid, %6.6'sı (18) sülfasalazin kullanmakta idi. Biyolojik tedavilere bakıldığında %14.6 (42) anti-TNF, %5.9 (17) tofasitinib, % 3.5 (10) tosilizumab ve %8.4 (24) rituksimab kullanma öyküsü mevcuttu(Tablo-7).

Tablo 7. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	N (%)
RF pozitifliği	169 (58.9)
anti-CCP pozitifliği	165 (57.5)
RF ve anti-CCP pozitifliği	136 (47.3)
RF veya CCP pozitifliği	198 (69)
ANA pozitifliği	83 (28.9)
Erozyon varlığı	69 (24)
Kullandıkları ilaçlar	
Steroid	198 (69)
Metotreksat	133 (46.3)
Hidroksiklorokin	91 (31.7)
Leflunomid	99 (34.5)
Sülfasalazin	18 (6.6)
Anti-TNF	42 (14.6)
Tofasitinib	17 (5.9)
Tosilizumab	10 (3.5)
Ritüksimab	24 (8.4)

RA'lı olguların % 6.27 (n:18)'sinde tiroid fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu olguların 11'inde hipertiroidi, 7'sinde hipotiroidi vardı. Hipertiroidi tespit edilen 11 hastadan 2'sinde klinik hipertiroidi, 9'unda subklinik hipertiroidi vardı. Hipotiroidi görülen 7 hastadan 3'ü klinik hipotiroidi, 4'ü ise subklinik hipotiroidi ile uyumlu bulundu(Tablo 8).

Tablo 8.Tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımı.

		Kadın(%)	Erkek(%)	Total(%)
Total		209 (72.8)	78 (27.2)	287
Hipertiroidizm	Subklinik hipertiroidizm	4 (1.91)	5 (6.4)	9 (3.13)
	Klinik hipertiroidizm	2 (0.95)	0 (0)	2 (0.69)
Hipotiroidizm	Subklinik Hipotiroidizm	4 (1.91)	0 (0)	4(1.39)
	Klinik hipotiroidizm	2 (0.95)	1 (1.28)	3 (1)
Ötiroidizm		197 (94.3)	72(92.3)	269 (93.73)
TFB		12 (5.7)	6 (7.7)	18 (6.27)

TFB-Tiroid fonksiyon bozukluğu

Hastaların ortalama CRP 7.3 ± 11.71 mg/dl, ESH 16.44 ± 12.8 mm/saat, TSH 1.69 ± 1.34 pmol/l, T4 0.88 ± 0.32 ng/dl, T3 3.55 ± 0.54 pg/ml saptandı. Laboratuvar incelemeler ortalama, minimum, maksimum değer ve standart sapma tablo 9 da özetlendiği gibidir.

Tablo 9. Laboratuvar incelemeleri ortalama ve standart sapma

Lab Değerleri	Ortalama	Std.sapma	Min-Mak
CRP (mg/dl)	7.3	11.71	0.1-94
ESH (mm/saat)	16.44	12.8	1-71
TSH (pmol/l)	1.69	1.34	0.05-11.8
T3 (pg/ml)	3.55	0.54	0.98-7.28
T4 (ng/dl)	0.88	0.32	0.5-4
Anti-TG (IU/ml)	21.97	135.86	0.25-1517
Anti-TPO (IU/ml)	24.73	151.91	0.2-2325
RF (IU/ml)	128.2	352.14	1-3390
anti-CCP (U/ml)	70.2	82.4	1-200

Olguların 19 (%6.6)'unda anti-TPO ve anti-TG, 47 (%16.3)'sinde ise anti-TPO veya anti-TG pozitif. Anti-TPO 38 (%13.2) hastada pozitif bulundu. Kadın hastaların 30'u (%14.4), erkek hastaların 8'inde (%10.3) pozitif olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Anti-Tg antikoru 28 (%9.8) hastada yüksek tespit edildi. Kadın hastaların 22'si (% 10.5), erkek hastaların 6'sında (%7.7) pozitif saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında anti-Tg dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.034$).

Tablo 10. Tiroid hormon düzeyleri ve tiroid oto antikorlarının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın					Erkek					p
	Ort	St.Sp	Min	Mak	%	Ort	St.Sp	Min	Mak	%	
Anti-TPO	30.45	176.05	0.2	2325	14.4	9.37	40.67	0.25	334	10.3	0.474
Anti-TG	26.05	153.65	0.25	1517	10.5	11.03	67.96	0.5	587	7.7	0.034
TSH	1.79	1.43	0.05	11.8	5.8	1.45	1.01	0.05	6.07	7.7	0.036
T4	0.89	0.37	0.5	4	3.4	0.84	0.11	0.57	1.13	1.3	0.506
T3	3.54	0.54	0.98	7.29	4.8	3.57	0.48	2.27	5.5	3.9	0.622

Tablo.11 Tiroid otoantikor dağılımı

Anti-TPO	38 (%13.2)
Anti-TG	28(%9.8)
Anti-TPO+ Anti-TG	19 (%6.6)
Anti-TPO veya Anti-TG	47 (%16.3)

Tiroid antikorlarından anti-TPO pozitifliği ile RF ($p=0,012$) ve anti-CCP pozitifliği ($p=0,046$) arasında anlamlı ilişki saptanırken, ANA pozitifliği ile herhangi bir ilişki kurulamadı ($p=1$). Hastaların steroid ve csDMARD kullanımları ile anti-TPO pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Erozyon gelişimi ile antikor varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,882$).

Anti-Tg varlığı ile RF, anti-CCP, ANA pozitifliği, ilaç kullanımı ve erozyon gelişimi açısından anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Tiroid otoantikoru ile RF, ANA, Anti-CCP ve kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki.

	Anti-TPO(+) N(%)	p	ANTI-TG(+) N(%)	P
ANA(+)	11(28,9)	1	8(28,6)	0.730
RF(+)	30(78,9)	0.012	20(71,4)	0.556
Anti-CCP(+)	28(73,7)	0.046	20(71,4)	0.106
Eroziv değişiklik	10(26,3)	0.625	5(17,9)	0.653
Steroid	24(63,2)	0.518	17(60,7)	0.434
Metotreksat	16(42,1)	0.698	11(39,3)	0.556
Leflunomid	12(31,6)	0.824	9(32,1)	0.947
Hidroksiklorokin	10(26,3)	0.562	7(25)	0.556
Anti-TNF	5(13,2)	0.976	4(14,3)	1
Ritüksimab	2(5,3)	0.752	-	-
Tosilizumab	4(10,5)	0.031	2(7,1)	0.257
Tofasitinib	2(5,3)	1	1(3,6)	1

Hastaların tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri karşılaştırıldığında anti-Tg pozitif hastalarda TSH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.08$). T3 ve T4’de anlamlı fark görülmedi. Anti-TPO pozitif hastalarda TSH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0.010$), T4 ise anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.007$). T3 dağılımında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 13. Tiroid homon ve otoantikör korelasyonu

					anti-TPO	anti-TG
	Ort	min	mak	St.Sp	p	p
TSH	1.71	0.05	11.8	1.34	0.010	0.08
T3	3.54	0.98	7.28	0.55	0.826	0.872
T4	0.88	0.5	4	0.33	0.007	0.389

Anti-TPO pozitifliği ile hastalık süresi, DAS-28, ESH, CRP ve RF seviyeleri arasında korelasyon görülmedi. Anti-TPO pozitifliği ile anti-CCP seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0.005$). Anti-TPO varlığında anti-CCP titrelerinin yüksek olduğu görüldü. Anti-TG pozitifliği ile hastalık aktivite parametreleri, RF ve anti-CCP arasında korelasyon görülmedi.

Tablo 14. Tiroid otoantikörü varlığı ile hastalık parametrelerinin karşılaştırması

	DAS-28 ort	H.süresi	Yaş	RF	anti-CCP	CRP	ESH
	p	p	p	p	p	p	p
Anti-TPO(+)	0.347	0.111	0.186	0.072	0.005	0.436	0.556
Anti-TG(+)	0.538	0.918	0.321	0.556	0.106	0.540	0.620

Hastaların tiroid hormon seviyeleri ile hastalık aktivite parametreleri, hasta yaşı ve hastalık süresi karşılaştırıldığında, TSH seviyesi ile CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon görüldü ($p=0.022$). TSH seviyesi ile hasta yaşı, hastalık süresi, DAS-28, RF, anti-CCP ve ESH arasında korelasyon saptanmadı. T4 düzeyi ile hasta yaşı, hastalık süresi,

CRP, RF, DAS-28 ve anti-CCP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmezken ESH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon görüldü. T3 seviyesi ile hasta yaşı, hastalık süresi, CRP, RF, DAS-28, anti-CCP ve ESH düzeyleri arasında korelasyon görülmedi.

Tablo15. Tiroid hormon düzeyleri ile hastalık parametrelerinin karşılaştırılması.

	DAS-28 ort	H.sür esi	Yaş	RF	anti-CCP	CRP	ESH			
	Ort	St.Sap	Min-Mak	p	p	p	p			
TSH	1.69	1.34	0.05-11.8	0.462	0.782	0.848	0.195	0.769	0.022	0.101
T3	3.55	0.54	0.98-7.28	0.550	0.252	0.104	0.545	0.927	0.586	0.134
T4	0.88	0.32	0.5-4	0.132	0.297	0.285	0.557	0.974	0.264	-0.016

Hastalık alt gruplarında (subklinik hipertroidi, aşikar hipertroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi) yapılan istatistiklerde DAS-28, hastalık süresi, RF, anti-CCP, CRP ve ESH ortalamaları bakımından anlamlı fark saptanmadı. ANA pozitifliği, csDMARD, biyolojik ajan kullanımları ve erozyon gelişimi açısından alt gruplarda anlamlı istatistiksel veri elde edilmedi.

Anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile hastalık progresyonunu gösteren RF ve anti-CCP düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında, sadece anti-TPO seviyeleri ile anti-CCP seviyesi ($r=0,274$ $p=0,000$) ve RF ($r=0,169$ $p=0,004$) seviyeleri arasında pozitif, zayıf düzeyde ama anlamlı bir korelasyon saptandı.

6. TARTIŞMA

RA, sinovyal eklemlerin harabiyeti ile karakterize, ciddi sakatlığa ve erken mortaliteye yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır. Toplumun yaklaşık % 0.5-1'ini etkilediği görülmektedir. Ülkemizde Akar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Türkiye için RA prevalansı % 0.45 olarak bildirilmiştir[9]. RA'da otoimmün kökenli ve otoimmün kökenli olmayan tiroid fonksiyon bozukluğu (TFB) %6-34 sıklığında bildirilmiştir. Tiroid otoantikörleri varlığında TFB prevalansı %38'e kadar yükselebilir. Bu oran genel nüfusa göre önemli ölçüde yüksektir (2-3 kat)[51]. Bilindiği gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla bir arada ortaya çıkabilmektedir. Bunun sebebinin bu hastalıkların patogenezindeki ortak otoimmün mekanizma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca anti-TNF tedavi sonrasında RA'lı hastalarda hipotiroidizmde düzelme olması TFB gelişiminde sitokinlerin patogenetik rol oynayabileceğinin kanıtı olabilir [52]. RA'da tiroid fonksiyon bozukluğunun otoimmün doğası çeşitli çalışmalarla kapsamlı şekilde incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada RA hastalarında anti-tiroid antikörler ve tiroid fonksiyon bozukluğu oranı normal popülasyona göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur[51]. Bununla birlikte kesin patolojik mekanizma hala belirsizdir[53].

Multifaktöriyel patogeneze sahip bir hastalık olarak bilinen RA'da hormonal faktörlerin rolü bilinmektedir. RA kadınlarda daha sık görülen bir hastalık olmakla birlikte yaş ilerledikçe kadın erkek oranı eşleşmektedir. Bryant ve Ted 2019 yılındaki çalışmalarında romatoid artrit kadınlarda erkeklere oranla 3/1 oranında daha sık görüldüğünü vurgulamışlardır[8]. Çalışmamıza aldığımız 287 hastanın 209'u (%72.8) kadın, 78'i (%27.2) erkek olup kadın/erkek oranı 2.7/1 idi ve kadınlarda hastalık süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.05$). Elde edilen bu sonuç, Bryant ve Ted'in çalışmalarında bildirdikleri sonuç ile benzerdir.

Literatürde romatoid artrit hastalarında RF ve anti-CCP pozitifliğinin % 60-80 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda anti-CCP % 57.5, RF % 58.9, anti-CCP ve RF birlikteliği % 47.3 oranında görüldü. Bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirildi[5]. RF ve anti-CCP pozitif hastalarda TSH, T3 ve T4 seviyelerinde farklılık görülmedi ve bu Azeem ve arkadaşlarının çalışma sonucu ile benzerdi[54]. Anti-TPO pozitifliği ile RF ($p=0,012$) ve anti-CCP pozitifliği ($p=0,046$) arasında anlamlı ilişki saptanırken anti-Tg varlığı ile RF ($p=0.556$) ve anti-CCP ($p=0.106$) pozitifliği arasında ilişki görülmedi.

Literatürde her iki tiroid otoantikörleri ile RF ve anti-CCP pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanırken bizim çalışmamızda sadece anti-TPO dağılımı literatür bilgisi ile uyumlu bulundu[54].

RA hastalarında literatürde ANA pozitifliği bildirilmektedir. Ülkemizde Gündüz ve arkadaşları RA tanısı ile takipli 44 hastanın % 38.6'sında ANA pozitifliği bildirmişlerdir[55]. Aitcheson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA tanısı konulmuş 97 hastanın %40'ında ANA pozitifliği tespit edilmiştir [56]. Bizim çalışmamızda 287 hastanın % 28.9'unda (83) ANA pozitifliği görüldü. Sonuçlarımız Gündüz, Aitcheson ve arkadaşlarının bildirdikleri oranın altında olmakla birlikte çalışmamızdaki hasta sayısı diğer çalışmalardan daha yüksekti.

Romatoid artritli olgularda TFB sıklığının arttığı bilinmektedir, literatürde en sık TFB subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve hipertiroidi olarak bildirilmiştir. Buna karşın Andonopoulos ve arkadaşları 1996 yılında 101 RA hastasında yaptıkları çalışmada RA'lı olgularda TFB sıklığının sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir[57]. Hussein ve arkadaşlarının 11782 RA hastasında yaptıkları çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı %18.33, hipotiroidizm %16 , hipertiroidizm %2.33 bulunmuştur[58]. Bizim çalışmamızda toplam TFB % 6.27 (n:18), hipotiroidizm % 2.43 (n:7), hipertiroidizm % 3.83 (n:11) bulundu. Çalışmamızdaki hasta sayısı ve TFB oranları daha düşüktü. Mousa ve arkadaşlarının 217 RA hastasında yaptıkları çalışmada TFB % 8.3, hipotiroidizm % 5.9, hipertiroidizm %2.4 oranında bildirilmiştir. Bu da bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir[59].

Bilindiği gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla birlikte görülebilmektedir. Bunun sebebinin gelişimlerdeki ortak otoimmün mekanizma olduğu düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklarla birliktelik gösteren organ spesifik otoimmün hastalıklardan en sık görüleni otoimmün tiroid hastalıklarıdır. RA'da otoimmün tiroid hastalığı sıklığının arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Dünya çapında RA hastalarında tiroid spesifik antikor prevalansı değişkenlik göstermektedir; anti-TPO %5-37 [60], anti-Tg %6-31 [59], ikisinden birinin pozitifliği ise %10.4-32 [61] oranında bildirilmiştir. Prevalansda bu yüksek orandaki değişkenlik bazı faktörlerle açıklanabilir. Öncelikle teşhisteki zorluklar, çalışmaya dahil edilen hasta populasyonun özellikleri, laboratuvar tetkiklerinin zamanla gelişimi ve daha duyarlı hale gelmesi bu değişkenlikten sorumlu olabilir. Diğer bir faktör

iyot alımıdır. İyodun tiroide karşı otoimmün yanıtı indüklediği iyi bilinmektedir [62]. İyot takviyesi yapıldıktan sonra tiroid otoimmünitesi ve otoimmün tiroid hastalık prevalansında artış görülmektedir[63]. İyot alımının ülkeler arasında eşit dağılmadığını göz önünde bulundurursak bunun da katkıda bulunduğunu düşünmek mantıklı görünmektedir[51].

Azeem ve arkadaşlarının 1000 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada anti-TPO %14.8 ve anti-Tg %11.8 oranında saptanmıştır[54]. Ülkemizde Çefle ve arkadaşları 37 RA hastasında yaptıkları çalışmada anti-Tg ve anti-TPO pozitifliğini sırasıyla %16.6 ve %20 olarak tespit etmişlerdi [64]. Taşkın ve arkadaşları tarafından 82 RA'lı hastada yapılan çalışmada anti-TPO oranının %12.3, anti-Tg oranının ise %15.9 olduğu görülmüştür[65]. Bizim çalışmamızda anti-TPO %13.2, anti-Tg %9.8 oranında saptandı. Bu sonuç Azeem ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulundu.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda cinsiyete göre TSH, T3 ve T4 dağılımına baktığımızda T3 ve T4 farklılık göstermezken, TSH düzeyleri kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.036$). Bu Amir ve arkadaşlarının çalışma sonucu ile uyumlu değerlendirildi[66]. Anti-TPO pozitifliği cinsiyet farklılığı göstermezken, anti-Tg pozitifliği kadın hastalarda daha sıklıkla ($p=0.034$). Literatürde tiroid otoantikor pozitifliği kadın/erkek oranı 2/1 şeklinde bildirilmiş olup çalışmamızdaki sonucu destekler niteliktedir[67].

Çalışmamızda hastalık süresi ve hasta yaşı ile TSH, T3 ve T4 seviyelerinde anlamlı korelasyon görülmedi. Yine anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile hastalık süresi ve hasta yaşı arasında korelasyon görülmedi. Hastaların tiroid hormon ve otoantikor düzeylerini karşılaştırdığımızda anti-TPO pozitif hastalarda T3 düzeyinde fark görülmezken, TSH daha yüksek ($p=0.01$), T4 ise anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.007$). Anti-Tg pozitif hastalarda TSH anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.08$) bulundu. Çalışmadan elde edilen sonuçlar Jorge ve arkadaşlarının çalışmasında gösterdikleri anti-TPO ve anti-Tg varlığında hipotiroidizmde artış görülmesi sonucu ile uyumlu değerlendirildi[51].

Amir ve arkadaşlarının 637 hastalık kohortunda, tiroid fonksiyon bozukluğu varlığında ve özellikle hipotiroidizmde, RA hastalarının tedavi yanıtının düşük ve hastalık aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir[66]. Bizim araştırmamızda tiroid hormon ve otoantikor düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri olan CRP, ESH ve DAS-28 skoru

karşılaştırıldı. TSH ve CRP seviyelerinde pozitif korelasyon görülürken, DAS-28 ve ESH seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Amir ve ark. yaptığı çalışma ile kısmen uyumlu olmakla birlikte bunun hastalık aktivitesine yansımaları görülmedi. T3 düzeyi ile ESH, CRP ve DAS-28 düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. T4 seviyesi ile DAS-28 ve CRP arasında korelasyon görülmesine de T4 düzeyi ve ESH arasında negatif korelasyon görüldü.

Yu-Lan ve arkadaşlarının 125 RA hastasında yaptıkları çalışmada anti-TPO ve anti-Tg pozitif hastalarda eklemlerde erozyon anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [68]. Amir ve arkadaşlarının çalışmasında ise hipotiroidizm olan hastalarda eklemlerde erozyon daha çok bulunmuştur[66]. Bizim çalışmamızda TFB ile eklemlerde eroziv değişiklik arasında ilişki görülmedi. Yine anti-TPO ve anti-Tg varlığı ile eroziv değişiklik arasında ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.625$ ve $p=0.653$).

Sonuç olarak; romatoid artritte TFB ve tiroid otoantikoru görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarına rutin olarak bakılmalı ve tiroid disfonksiyonu olanlar saptanarak tedavi edilmelidir. Böylece tiroid fonksiyon bozukluğunun RA takip ve tedavisi üzerindeki etkilerinin önüne geçilebilecektir.

7. ÖZET

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TİROİD OTOANTİKORLARI VE TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda, romatoid artritli hastalarda tiroid otoantikoru sıklığının saptanması, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hasta yaşı, hastalık süresi, cinsiyet, hastalık aktivitesi, ANA, RF, anti-CCP, eklemlerde erozif değişiklik ve kullandığı ilaçlar ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş olan ve 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı ile ayaktan takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya toptan 287 hasta dahil edildi. Tiroid hastalığı, tiroid operasyon hikayesi ve tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda hastane elektronik veri tabanı kullanılarak hastaların demografik bilgilerine (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar sonuçlarına (CRP, ESH, RF, anti-CCP, ANA, TSH, T3, T4, anti-TPO ve anti-Tg) ulaşıldı. Hastalık süresi, takip süresi, ek hastalıklar, almakta oldukları tedaviler ve eş zamanlı DAS-28 hastalık aktivite skoru hasta takip dosyalarından elde edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde hastaların 209'u kadın(%72.8), 78'i (%27.2) erkekti, K/E oranı 2.7/1 idi. Hastaların ortalama yaşı 54.19 ±12.39 (18-81 yaş) olarak saptandı. Olguların % 58.9 (169)'unda RF, % 57.5 (165)'inde anti-CCP, % 47.3 (136)'ünde RF ve anti-CCP, %69 (198)'unda RF veya anti-CCP, %28.9 (83)'unda ANA pozitifliği. Tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı % 6.27 (n:18), hipertiroidizm % 3.83 (n:11), hipotiroidizm %2.43 (n:7) bulundu. Hipertiroidi tespit edilen 11 hastadan 2 (% 0.69)'sinde klinik hipertiroidi, 9 (%3.13)'unda subklinik hipertiroidi vardı. Hipotiroidi görülen 7 hastadan 3 (% 1)'ünde klinik hipotiroidi , 4 (%1.39)'ünde ise subklinik hipotiroidi saptandı. Tiroid oto antikorlarından anti-TPO %13.2 (n:38), anti-Tg %9.8 (n:28) oranında tespit edildi. Anti-TPO pozitifliği cinsiyet farklılığı göstermezken, anti-Tg pozitifliği kadın hastalarda daha sıklıkla (p=0.034). Anti-TPO pozitif hastalarda T3 düzeyinde fark görülmezken, TSH daha yüksek (p=0.01), T4 ise anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.007).

Anti-Tg pozitif hastalarda TSH anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,08$) bulundu. Anti-TPO ile anti-CCP pozitifliği ($p=0,005$) arasında anlamlı ilişki saptanırken anti-Tg varlığı ile RF ($p=0.556$) ve anti-CCP ($p=0.106$) pozitifliği arasında ilişki görülmedi. TSH ve CRP seviyelerinde pozitif korelasyon görülürken, DAS-28 ve ESH seviyeleri arasında korelasyon görülmedi. T3 düzeyi ile ESH, CRP ve DAS-28 düzeyleri arasında korelasyon görülmedi. T4 seviyesi ile DAS-28 ve CRP arasında korelasyon görülmesi de T4 düzeyi ve ESH arasında negatif korelasyon görüldü.

Sonuç: Romatoid artritte tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoantikor görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarına rutin olarak bakılmalı ve tiroid disfonksiyonu olanlar saptanarak tedavi edilmelidir. Böylece tiroid fonksiyon bozukluğunun RA takip ve tedavisi üzerindeki olumsuz etkilerinin önüne geçilebilecektir.

ABSTRACT

EVALUATION OF THYROID AUTOANTIBODIES AND THYROID FUNCTIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Objectives: In our study, we aimed to determine the frequency of thyroid autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis, to evaluate thyroid functions and to investigate the relationship between patient age, disease duration, sex, disease activity, ANA, RF, anti-CCP, erosive changes in joints and the drugs used.

Materials and Methods: Patients who were admitted to Kocaeli University School of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Rheumatology, who were admitted to the outpatient clinic and whose are diagnosed rheumatoid arthritis according to 2010 ACR / EULAR classification criteria, were included in our study. A total of 287 patients were included in the study. Thyroid disease, thyroid operation history, and drug users that would affect thyroid function were not included in the study. Demographic information (age, gender) and laboratory results (CRP, ESH, RF, anti-CCP, ANA, TSH, T3, T4, anti-TPO and anti-Tg) of patients were accessed using the hospital electronic database in all patients. Disease duration, follow-up time, additional diseases, treatments they received, and simultaneous DAS-28 disease activity score were obtained from patient follow-up files. The data obtained were compared statistically.

Results: When we evaluated the results of the study, 209 of the patients were female (72.8%), 78 (27.2%) were male, and the ratio of F / M was 2.7 / 1. The mean age of the patients was 54.19 ± 12.39 (18-81 years). Distribution of the number of patients according to autoantibodies; RF in 58.9% (169), anti-CCP in 57.5% (165), RF and anti-CCP in 47.3% (136), RF or anti-CCP in 69% (198), ANA in 28.9% (83) was positive. The frequency of thyroid dysfunction was 6.27% (n: 18), patients with hyperthyroidism was 3.83% (n: 11), patients with hypothyroidism was 2.43% (n: 7). Distribution of the patients with hyperthyroidism; 2 (0.69%)patients had clinical hyperthyroidism, and 9 (3.13%) patients had subclinical hyperthyroidism. Distribution of the patients with hypothyroidism; 3 (1%)patients had clinical hypothyroidism and 4 (1.39%)patients had subclinical hypothyroidism. Among the thyroid autoantibodies, anti-TPO was detected at 13.2% (n: 38) and anti-Tg at 9.8% (n: 28). While anti-TPO positivity did not differ in gender, anti-Tg positivity was more common in female patients ($p = 0.034$).

While there was no difference in T3 level in patients with anti-TPO positive, TSH was higher ($p = 0.01$) and T4 was significantly lower ($p = 0.007$). TSH was significantly higher ($p = 0.08$) in anti-Tg positive patients. While there was a significant relationship between anti-TPO and anti-CCP positivity ($p = 0.005$), there was no relationship between anti-Tg presence and RF ($p = 0.556$) positivity and anti-CCP ($p = 0.106$) positivity. While there was a positive correlation in TSH and CRP levels, there was no correlation between DAS-28 and ESH levels. There was no correlation between T3 level and ESH, CRP and DAS-28 levels. Although there was no correlation between T4 level and DAS-28 and CRP, there was a negative correlation between T4 level and ESH.

Conclusions: The incidence of thyroid dysfunction and thyroid autoantibody has increased in rheumatoid arthritis. For this reason, thyroid functions should be routinely examined and those with thyroid dysfunction should be detected and treated. Thus, the effects of thyroid dysfunction on RA follow-up and treatment can be prevented.

Key words ; Rheumatoid arthiritis, thyroid functions, anti-thyroid antibodies

KAYNAKÇA

- [1] L. K. Stamp and L. G. Cleland, "Rheumatoid arthritis," in *Optimizing Women's Health through Nutrition*, 2007, pp. 279–319.
- [2] Y. Kochi, "Genetic background of tolerance breakdown in rheumatoid arthritis," *Japanese Journal of Clinical Immunology*. 2010, doi: 10.2177/jsci.33.48.
- [3] L. A. Van De Stadt *et al.*, "Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum.*, 2011, doi: 10.1002/art.30537.
- [4] D. Aletaha and J. S. Smolen, "Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review," *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- [5] PJB Venables, "Clinical manifestations of rheumatoid arthritis," *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2020.
- [6] L. W. Moreland, "General principles of management of rheumatoid arthritis in adults," *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, 2020.
- [7] V. Ö.İ., "Romatoid Artrit, Skleroderma Ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda D Vitamin Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisi," *Ulus. tez Merk.*, vol. 1, p. 2, 2013.
- [8] Bryant.R.England, "Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis," *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2019.
- [9] Akar.S, "The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey.," *pubmed*, vol. 1, no. 1, pp. 1–3, 2000.
- [10] Lee Goldman, *Cecil Medicine*. 2011.
- [11] T.R.Harrison, *Harrinson's principles of Internal Medicine*. 2013.
- [12] S. Viatte, "HLA and other susceptibility genes in rheumatoid arthritis," *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 1–4, 2019.

- [13] J. J. Milkuls TR, “Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study,” *Pubmed*, vol. 1, p. 9, 2002.
- [14] P. R. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, “Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis,” *Pubmed*, vol. 1, no. 1, pp. 1–3, 2018.
- [15] P. B. Ferrell, C. T. Aitcheson, G. R. Pearson, and E. M. Tan, “Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis,” *J. Clin. Invest.*, 1981, doi: 10.1172/JCI110083.
- [16] H. Ince-Askan and R. J. E. M. Dolhain, “Pregnancy and rheumatoid arthritis,” *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2015, doi: 10.1016/j.berh.2015.07.001.
- [17] D. Alpízar-Rodríguez, N. Pluchino, G. Canny, C. Gabay, and A. Finckh, “The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis,” *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kew318.
- [18] C. Orellana, S. Saevarsdottir, L. Klareskog, E. W. Karlson, L. Alfredsson, and C. Bengtsson, “Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211620.
- [19] G. Ferraccioli and G. Zizzo, “The potential role of Th17 in mediating the transition from acute to chronic autoimmune inflammation: rheumatoid arthritis as a model,” *Discovery medicine*. 2011.
- [20] P. D. E. Terzioğlu, “Romatoid artritinin etyopatogenezi,” *readdergisi*, vol. 1, pp. 1–5, 2009.
- [21] D. A. Rao *et al.*, “Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis,” *Nature*, 2017, doi: 10.1038/nature20810.
- [22] E. Choy, “Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, 2012, doi: 10.1093/rheumatology/kes113.

- [23] G. S. Firestein and I. B. McInnes, “Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis,” *Immunity*. 2017, doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
- [24] T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, “Il-6 in inflammation, Immunity, And disease,” *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
- [25] M. Gulati, Z. Farah, and M. Mouyis, “Clinical features of rheumatoid arthritis,” *Medicine (United Kingdom)*. 2018, doi: 10.1016/j.mpmed.2018.01.008.
- [26] R. C. Jeffery, “Clinical features of rheumatoid arthritis,” *Medicine (United Kingdom)*. 2014, doi: 10.1016/j.mpmed.2014.02.011.
- [27] M. Prete, V. Racanelli, L. Digiglio, A. Vacca, F. Dammacco, and F. Perosa, “Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update,” *Autoimmunity Reviews*. 2011, doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001.
- [28] E. de Aspe de la Iglesia, C. Martínez Mullor, and A. Insua Pérez, “Cervical subluxation in rheumatoid arthritis,” *FMC Form. Medica Contin. en Aten. Primaria*, vol. 24, no. 2, pp. 102–103, 2017, doi: 10.1016/j.fmc.2015.11.014.
- [29] M. Eric L Matteson, MD, MPH John M Davis, MD, “Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis,” *uptodate*, vol. 1, pp. 1–6, 2019.
- [30] A. Nakajima, “Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis,” *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2016, doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128.
- [31] S. E. Gabriel, “Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis,” *Am. J. Med.*, 2008, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.011.
- [32] F. R. L. MD, “overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis,” *UPTODATE*, vol. 1, no. 1, pp. 3–6.
- [33] Ms. Reza Dana, MD, MPH, “Ocular manifestations of rheumatoid arthritis,” *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 2–5, 2019.
- [34] M. Monica L Piecyk, MD Peter H Schur, “Neurologic manifestations of rheumatoid

- arthritis,” *uptodate*, vol. 1, no. 2, pp. 2–5, 2019.
- [35] F. PJW Venables, MA, MB BChir, MD, “Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis,” *uptodate*, vol. 1, no. 1, pp. 2–6, 2019.
- [36] T. KÜLTÜR, “Romatoid Faktör ve Anti Siklik Sitrülin Peptid Antikor Testlerinin Romatoid Artrit Tanı ve Takibindeki Önemi,” *dergipark*, vol. 1, pp. 1–3, 2015.
- [37] J. Kay and K. S. Upchurch, “ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, 2012, doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
- [38] M. Josef S Smolen, MDDaniel Aletaha, “Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice,” *uptodate*, vol. 2, no. 2, pp. 3–8, 2019.
- [39] Ş. Ataman *et al.*, “Management of rheumatoid arthritis: Consensus recommendations from the Turkish league against rheumatism,” *Turkish Journal of Rheumatology*. 2011, doi: 10.5606/tjr.2011.046.
- [40] M. Daniel J Wallace, “Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease,” *uptodate*, pp. 2–6, 2020.
- [41] P. H. Schur, R. N. Maini, and A. Gibofsky, “Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis,” *UpToDate*, 2014.
- [42] R. Costello, K. L. Winthrop, S. R. Pye, B. Brown, and W. G. Dixon, “Influenza and pneumococcal vaccination uptake in patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive therapy in the UK: A retrospective cohort study using data from the clinical practice research datalink,” *PLoS One*, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0153848.
- [43] M. Stanley Cohen, MDTed R Mikuls, MD, “Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults,” *uptodate*, pp. 1–8, 2019.
- [44] M. James R O’Dell, MDEric L Matteson, MD, “Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis,” *uptodate*, pp. 1–5, 2020.
- [45] M. Joel M Kremer, “Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis,” *Uptodate*, pp. 2–8, 2019.

- [46] R. Stanley Cohen, MD Amy Cannella, MD, MS, “Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy,” *uptodate*, vol. 22, no. 15, pp. 1–10, 2020.
- [47] M. Renee Z Rinaldi, “Sulfasalazine: Pharmacology, administration, and adverse effects in the treatment of rheumatoid arthritis,” *uptodate*, pp. 2–5, 2020.
- [48] F. Bruce Kirkham, BA, MD, FRCP, “Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects,” *uptodate*, pp. 1–5, 2019.
- [49] J. Detert and P. Klaus, “Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis,” *Biol. Targets Ther.*, 2015, doi: 10.2147/BTT.S53361.
- [50] M. Gerd R Burmester, “Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases,” *uptodate*, pp. 2–5, 2019.
- [51] J. Cárdenas Roldán *et al.*, “Autoimmune Thyroid Disease in Rheumatoid Arthritis: A Global Perspective,” *Arthritis*, 2012, doi: 10.1155/2012/864907.
- [52] H. G. Raterman *et al.*, “Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: A pilot study,” *J. Rheumatol.*, 2011, doi: 10.3899/jrheum.100488.
- [53] T. C. M. V. Robazzi and L. F. F. Adan, “Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases,” *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012.
- [54] H. A. Azeem*1, A. Alkabeer1, A. M. H. 2, & M. M. R., and A. H. Ahmed4, “Study of prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis patients and its impact on disease severity,” *Int. J. Res. Artic. Clin. Rheumatol.*, 2019.
- [55] Gündüz G, “Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi,” *Ulus. tez Merk.*, 2007.
- [56] C. T. Aitcheson, C. Peebles, F. Joslin, and E. M. Tan, “Characteristics of antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis. Reactivity of rheumatoid factor with a histone-dependent nuclear antigen.,” *Arthritis Rheum.*, 1980.
- [57] A. P. Andonopoulos, V. Siambi, M. Makri, M. Christofidou, C. Markou, and A. G.

- Vagenakis, "Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study," *Clin. Rheumatol.*, 1996, doi: 10.1007/BF02238551.
- [58] B. Hussein Mahagna a, b, Alyssa Caplan b, Abdulla Watad a, B. Nicola Luigi Bragazzi c, Kassem Sharif a, b, Shmuel Tiosano a, B. Naim Mahroum a, b, Hen Hendel a, b, Yehuda Shoenfeld a, E. Doron Comaneshter d, Arnon D. Cohen d, and B. Howard Amital a, "Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A cross-sectional study and a review of the literature," *ELSEVIER*, vol. 32, no. 5, 2019.
- [59] A. A. Mousa, M. Ghonem, A. Hegazy, A. A. El-Baiomy, and A. El-Diasty, "Thyroid function and auto-antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis," *Trends Med. Res.*, 2012, doi: 10.3923/tmr.2012.25.33.
- [60] F. Atzeni *et al.*, "Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: Prevalence and clinical value," *Autoimmunity*, 2008, doi: 10.1080/08916930701620100.
- [61] R. M. Innocencio, J. H. Romaldini, and L. S. Ward, "Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases," *Medicina (B. Aires.)*, 2004.
- [62] C. Lynne Burek, "Autoimmune thyroiditis research at Johns Hopkins University," *Immunologic Research*. 2010, doi: 10.1007/s12026-009-8151-4.
- [63] A. G. Doufas *et al.*, "The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis," *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, doi: 10.1530/eje.0.1400505.
- [64] B. E. Ayfle ÇEFLE, Ayten YAZICI, "Romatoid Artritte Tiroid Fonksiyon Testleri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi," *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.*, 2011.
- [65] Z. B. Taşkın ŞENTÜRK , İrfan YAVAŞOĞLU , Adil 2 1 COŞKUN1, "ROMATOİDARTRİTLİ HASTALARDATIROID OTOANTİKORPREVALANSI*," *ADÜ Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 15, no. 8, 2005.
- [66] P. Amir Emamifar, MDa, b,*, Jørgen Hangaard, PhDc, Inger Marie Jensen Hansen, "Thyroid disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis is associated with poor initial treatment response evaluated by disease activity score in

28 joints-C-reactive protein (DAS28-CRP),” *Med. (United Kingdom)*, 2017.

- [67] T. S. and W. M. W. Mark F Prummel, “The environment and autoimmune thyroid diseases,” *Eur. J. Endocrinol.*, 2004.
- [68] Y. L. Chen *et al.*, “Joint damage is amplified in rheumatoid arthritis patients with positive thyroid autoantibodies,” *PeerJ*, 2018, doi: 10.7717/peerj.4216.

