



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

COVID 19 PANDEMİSİ VE İZOLASYONUNUN
ROMATOİD ARTRİT SIKLIĞI VE KLİNİĞİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim BOZKURT

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

COVID 19 PANDEMİSİ VE İZOLASYONUNUN
ROMATOİD ARTRİT SIKLIĞI VE KLİNİĞİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim BOZKURT

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Cahit KAÇAR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her alanda desteklerini hep arkamda hissettiğim, bana yol gösteren değerli tez hocalarım Prof. Dr. Tiraje TUNCER'e ve Prof Dr. Cahit KAÇAR'a.

Zorlu tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU'na ve Prof. Dr. Hasan Fatih ÇAY'a.

Uzmanlık eğitimime sonsuz desteklerinden dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Tiraje TUNCER, Prof. Dr. Bülent BÜTÜN, Prof. Dr. Nilüfer BALCI, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN, Prof. Dr İlhan SEZER, Doç. Dr. Ahmet Hakan NUR ve Doç. Dr. Serpil TUNA'ya.

Eğitimime büyük katkısı olan, beni hep sevgi ve bilgiyle kucaklayan, asistanlık hayatımı güzelleştiren, iyi ve kötü zamanlarımda yanımda olduklarını hissettiren ve çalışmaktan memnuniyet duyduğum kliniğimizin, uzman hekimlerine ve çalışma arkadaşlarıma.

Tezimin istatiksel çalışmalarındaki desteğinden dolayı Dr. Hazal TAŞ'a.

Desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen, başarılarımla gururlanan hayat arkadaşım Ecem'e, hayatıma girdiği andan itibaren beni sevginin farklı bir türüyle tanıştıran, boncuk gözlü oğlum Timur'a, bugünleri görmemde en büyük paya sahip olan, her türlü zorlukta desteklerini yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve ablam'a.

Son olarak ilim, bilim ve aydınlık bir gelecek yolunda en büyük kılavuzum Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürü borç bilir ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji... ..	3
2.1.2. Etiyoloji... ..	3
2.1.3. Patogenez.....	7
2.1.4. Klinik Bulgular.....	8
2.1.5. Laboratuvar Bulguları... ..	14
2.1.6. Radyolojik Değerlendirme.....	16
2.1.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	16
2.1.8. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri... ..	19
2.1.9. Romatoid Artritin Progresyonu... ..	19
2.1.10. Tedavi.....	20
2.2. Covid-19... ..	23
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji... ..	23
2.2.2. Kişiden Kişiye Bulaş Yolu... ..	24
2.2.3. Covid 19 Sistemik Etkileri	26
2.2.4. Tanı.....	32
2.2.5. Tedavi.....	32
3. GEREÇLER VE YÖNTEM... ..	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA... ..	41
6. SONUÇLAR... ..	44
7. ÖZET.....	45
8. ABSTRACT... ..	47
9. KAYNAKLAR... ..	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE inh.	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACPA	Anti Sitrülinlenmiş Peptid/Protein Antikorları
ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP	Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid
Anti-TNF	TNF inhibitörleri
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
BMI	Beden Kitle İndeksi
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-Reaktif Protein
csDMARD	Konvansiyonel sentetik DMARD
DIF	Distal İnterfalangeal
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DXA	Çift Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi
EAA	Esansiyel Aminoasit
EBV	Epstein–Barr virüsü
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
HCQ	Hidroksiklorokin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
KMK	Karpometakarpal
LEF	Leflunomid
MKF	Metakarpofalangeal
COVID-19	Koronavirüs-19

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	Metatarsofalangeal
MTX	Metotreksat
OE	Ortak Epitop
PIF	Proksimal İnterfalangeal
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RTX	Rituksimab
SLZ	Sülfasalazin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USG	Ultrasonografi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1.1 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri	17
2.1.2 ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri	18
4.1 Hastaların Özellikleri	36
4.2 Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri	38
4.3 Hastaların Covid 19 öyküsü, ilaç kullanımı ve Doktor kontrolü özellikleri	39
4.4 Hastalık Özellikleri	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) başlıca diartrodial eklemlerin noninfektif, kronik inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediği için başlıca sinovyum hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Hedef organ sinovya olmasına rağmen olguların bir bölümünde eklem dışı tutulumlar görülmektedir. Romatoid artrit terimi ilk defa 1859 yılında Garrot tarafından kullanılmıştır. RA'lı hastalarda eklem ağrısı ve şişliği, zaman içinde meydana gelen eklem hasarı ve deformiteler fonksiyonel kısıtlılık ve sakatlık nedenidir (1). RA'da mortalite oranları genel popülasyona göre yüksek olup kronik inflamasyonun vasküler endotele etkisi, lipid metabolizmasındaki regülasyon bozukluğu ve bunların neticesinde kardiyovasküler hastalıklarda artış bunun nedeni olarak gösterilmektedir (2,3).

RA dünya genelinde popülasyonun ortalama %1'ini etkilemekle beraber bu oran değişik toplumlarda farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Çin' de insidans %0,3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5' dir. RA kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/Erkek görülme oranı ortalama 3/1 olarak kabul edilebilir. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır. Geç başlangıçlı RA'de kadın/erkek oranı 1.4/1'dir(12).

Uzun yıllardan beri süregelen yoğun araştırmalara rağmen RA etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stresin rolleri araştırılmaktadır. RA oluşumunda enfeksiyöz ajanların rolü olduğu düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır(31). Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktive olmasına neden olarak genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA gelişimine yol açabilir. Bazı enfeksiyöz ajanlar etiyolojide suçlansa da vakaların kayda değer bir kısmını açıklayabildiğine dair epidemiyolojik kanıt yoktur (31,32). Son yıllarda RA ile periodontal enfeksiyon arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Özellikle periodontopatik bir bakteri olan Porphyromonas gingivalisin peptidleri sitrulinize eden peptidil-arginin deaminaz enzimine sahip olduğu gösterilmiştir(5).

Bu alışmada Covid-19 Pandemisi öncesindeki bir yıl içerisinde yeni tanı alan RA hastaları ile Covid-19 Pandemisi sonrasındaki bir yıl içerisinde yeni tanı alan RA hastaları, tanı anındaki klinik ve labaratuvar özellikleri, risk faktörleri, hastaneye başvuru sıklığı, ilaç kullanımı açısından karşılaştırılarak pandemi süreci ve izolasyonun RA sıklığı ve kliniği üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Covid-19 enfeksiyonu ile RA kliniği, bulguları arasında bir ilişki saptanması etiyolojide suçlanan enfektif nedenlerin daha somut verilerle gösterilmesini sağlayacak çalışmalara yardımcı olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabilen, eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bazı hastalarda ciddi eklem inflamasyonu ve erken eklem hasarı görülürken, bazı hastalarda hafif bir klinik tablo gözlemlenebilir. Diğer taraftan aynı semptom ve bulguları olan hastalarda farklı immünolojik ve moleküler anormallikler izlenebilir (1,10). Romatoid artrit artiküler bir hastalık olarak tanımlansa da, diğer doku ve organları da etkileyebilen, özellikle kardiyovasküler risk artışına neden olarak yaşam süresini kısaltan sistemik bir hastalıktır (11).

RA tüm dünyada görülen bir hastalık olup, prevalansı yetişkinlerde ortalama % 0.5–1 arasındadır(12). Bu oran bazı toplumlarda önemli değişiklikler gösterebilmektedir. Pima Kızılderilileri (% 5,3) ve Chippewa Kızılderilileri (% 6,8) en yüksek prevalansa sahipken, Çin ve Japonya'da (% 0,2 -% 0,3) daha düşük oranlarda görülmektedir; bu da genetik faktörlerin RA etyopatogenezinde önemli olduğunu düşündürmektedir(13). Ülkemizde RA epidemiyolojisi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır.2017 yılında ülke genelinde 4012 denek ile yapılan çalışmada 16 yaş ve üzeri popülasyonda RA prevalansı %0.56, Antalya'da ise %0.38 olarak bulunmuştur(9,10).

Hastalık başlangıcı herhangi bir yaşta olabilmekle birlikte tanı anında hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (16). Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş arttıkça cinsiyet farkı azalmaktadır. Geç başlangıçlı romatoid artritte kadın/erkek oranı 1.4 / 1 dir (12,17).

2.1.2. Etiyoloji

Uzun yıllardır süregelen yoğun çalışmalara rağmen romatoid artrit etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak birçok olası faktör tanımlanmıştır(5).

RA genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkisi ile geliştiği düşünülen otoimmün bir hastalıktır(18). Genetik olarak yatkın konakçılarda birden fazla faktörün poliartiküler sinovit için tetiği çektiği ve sonrasında sürecin kendi kendini idame ettirdiği düşünülmektedir (19).

Genetik

Hastalık insidans ve prevelansında gözlenen bölgesel değişiklikler, aile ve ikizlerle ilgili araştırmalar RA’te genetik faktörlerin önemini yansıtmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde kardeşlerden birinde hastalık varsa diğerinde görülme riski % 20-30 iken, bu oran çift yumurta ikizlerinde %5 olarak görülmüştür. Yine seropozitif hastalığı olan kişilerin birinci derece akrabalarında RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazla izlenmiştir(5). RA’li hastaların % 10’u RA’li birinci derceden akrabalara sahiptir(5).

Doku Uygunluk Antijenleri ile yapılan yoğun popülasyon çalışmalarının sonuçlarına göre RA ile İnsan Lökosit Antijenlerinin (HLA) sınıf 2 alelleri arasında yakın ilişki mevcuttur. HLA genleri 6 kromozomda yer alır. HLA molekülünün en önemli görevi antijeni T hücrelerine sunmaktır. HLA sınıf 2 alelleri ile spesifik otoantikorların, özellikle romatoid faktörün arasındaki ilişkinin kalıcı ve ciddi olduğu kanıtlanmıştır(5). Sınıf 2 HLA-DR löküsünün B zinciri (HLA- DRB) üzerindeki 3. değişken bölgedeki epitopların (ortak epitop) RA gelişimi ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(6-7). 1987’de Gregersen ve arkadaşları, 70-74. aminoasitlerinin yer aldığı bu bölgeyi Glutamin, Lösin, Arginin, Alanin, Alanin(QKRAA) yüksek risk epitopu olarak tanımlar ve düşük risk epitopu taşıyan olgulara göre hastalık şiddeti 20 kat daha fazladır. OE varlığı hastalık riskini arttırdığı gibi, şiddetini de arttırmaktadır (26). HLA-DR4 özellikle beyaz ırkta hastalık oluşumu ve şiddeti açısından ana belirleyicidir(27).

RA da etkisi gösterilen diğer genler Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 4 (STAT4), Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22 (PTPN22), Peptidilarginin Deaminaz Tip 4 (PADI4), ve Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen

4 (CTLA4) d r. Bütün genomu kapsayan yeni çalışmalar genetik duyarlılığa neden olan 100 den fazla genetik varyasyon olduğunu tanımlamaktadır (22).

Çevresel Etkenler

Sigara: RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri sigara i iciliğidir. İlişki belirgin olarak ağır içicilerde ve seropozitif hastalarda gözükmektedir (27,28). Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir(27). Bu ilişki sigara içenlerde sitrulinize olmuş proteinlerin artmasıyla bağlantılıdır (29).

Enfeksiyonlar: RA oluşumunda enfeksiyöz ajanların rolü olduğu düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktive olmasına neden olarak genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür. Mikoplazma, clamidya, parvovirüs B19, Epstein Barr Virüs, HTLV-1 gibi enfeksiyöz ajanlar etyolojide suçlansa da vakaların kayda değer bir kısmını açıklayabildiğine dair epidemiyolojik kanıt saptanamamıştır (31,32). Son yıllarda periodontopatik bir bakteri olan Porphyromonas gingivalisin peptidleri sitrulinize eden peptidilarginin deaminaz enzimine sahip olduğu kanıtlanmıştır (33). Dişlerde yerleşen patojenik bakteriler, biyofilm ve dişeti altı yerleşimi sayesinde konak savunmasından korunur (215). P.gingivalis'in kompleman ve TLR sinyalini down regüle ederek disbiyozu desteklediği gösterilmiştir (216). Başka bir çalışma, kalıcı taşımayı destekleyen P.gingivalis tarafından makrofaj alt kümelerinin farklı baskılandığını göstermiştir(217). Bu korumaya rağmen, periodontite neden olan kronik bakteriyel enfeksiyon , bağışıklık sistemini uyarabilen bakteriyel toksinlerin salınmasına yol açar (218) .P. gingivalis enfeksiyonunun insanlarda RA'dan önce geliştiğine dair kanıtlar, nedensel bir ilişkiyi destekleyen hayvan çalışmaları ile tamamlanmıştır. Örneğin, önceden periodontitisi olan farelerde daha erken ve daha şiddetli artrit gelişmiştir (219) . P. gingivalis enfeksiyonunun, hayvanları erken artrit gelişimine karşı duyarlı hale getirdiği görülmüştür. Bu hayvanlarda gelişen artrit, daha dramatik kemik ve kıkırdak yıkımı ve daha hızlı bir klinik seyir ile karakterize edildi(219).

P. gingivalis oral enfeksiyonunun, RA ile ilgili monokinler IL-1, IL-6 ve TNF dahil olmak üzere bir dizi sitokin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (220). Aynı çalışmada P. gingivalis, Th17 yanıtlarını ve IL-23 üretimini arttırdı(220).

RA hastalarının EBV enfeksiyonunun T hücre kontrolünde spesifik bir kusuru vardır.Kültüre edilmiş B hücrelerinin EBV tarafından enfeksiyonu, T lenfositleri tarafından sınırlanan bir fenomen olan EBV+ lenfoblastoid hücre hatlarının ortaya çıkmasına neden olur. Lenfoblastoid hücre dizilerine dönüşen kültürlenmiş B hücrelerinin yüzdesi, RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir çünkü T hücreleri, lenfoblastoid hücre dizilerinin büyümesini kontrol etmede daha az etkilidir(221). RA hastalarında, litik döngü peptitlerine karşı yönlendirilen EBV'ye özgü CD8+ T hücreleri, kontrol hastalarına göre daha az sıklıkta görülür (223,224,225,226). Bu nedenle, CD8+ sitotoksik T hücresi eksikliği, EBV aşırı yüklenmesine katkıda bulunabilir. Yakın zamanda, Croia C ve ark otoreaktif B hücre aktivasyonunu sürdürebilen ektopik lenfoid yapısı (ELS) olan veya olmayan 43 RA sinoviyumu analiz etti. ACPA-reaktif B hücrelerinin lokal farklılaşması ile bağlantılı olarak ELS içinde aktif EBV enfeksiyonu gözlemlenildi. ACPA üreten plazma hücrelerinin yüzde yetmişi EBV ile enfekte olmuştur ve şiddetli kombine immün yetmezlikli (SCID) farelere nakledildiklerinde, ACPA ve anti-sitrüline EBV peptidi üretimini indüklemiştir(222).

Cinsiyet Ve Seks Hormonları

RA pek çok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Yine kadınlarda erkeklere göre genellikle daha şiddetli seyreder. Postmenapozal dönemde cinsiyet farklılığının azalması, hastalık bulgularının gebelikte azalması, doğumu takiben ise tekrar alevlenmesi patogeneizde hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (34). Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Östrojen Th2 fonksiyonu inhibe eder, Th1 fonksiyonunu artırır. Androjenler ise immunsupresör etkide bulunurlar(33).

Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptif kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği düşünülmektedir(34).

Sosyoekonomik Durum ve Meslek

Sosyoekonomik durum ile romatoid artrit ilişkisi hakkındaki veriler net değildir. Birçok çalışmada kötü sosyoekonomik koşulların daha kötü hastalık sonuçlarına yol açtığı gösterilmesine karşın, hastalığa yatkınlık üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır (36). Granit ve organik solvent işçilerinde RA gelişimi açısından risk oluşturabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur(36).

Diğer Nedenler

Diyet ile RA arasındaki ilişki incelenmiş, zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA gelişimi ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir(37).

2.1.3. Patogenez

RA'daki inflamasyonun patogenetik mekanizması immün sistemin self-toleransının kırılmasıdır ve hem hücresel hem de humoral immünite rol oynamaktadır. Romatoid artrit başlangıcında ve devamlılığında monositler/makrofajların aktive olmasının yanı sıra CD4(+) T lenfositleri ve B lenfositleri de olaya katılır (40).

RA da antijeni tanıyan hücreler CD4(+) T hücreleridir ve inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Buna karşın koruyucu Th2 hücre fonksiyonları yetersizdir. Olayı başlatan self antijen ile bir kere otoimmün yanıt başladıktan sonra eklenen yeni antijenler ile T hücre yanıtı devam eder. Otoimmün yanıtın başlamasıyla T lenfosit , makrofaj ve sinovyal döşeyici epitel hücreleri aktive edilir. RA başlıca Th1 hücre kaynaklıdır. Th1 aktivitesi ile başlıca IL2, tnf alfa, interferon gama ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör salgınır. Ayrıca makrofaj ve sinovyal epitel hücrelerinin aktivasyonu ile IL1-beta, TNF alfa ve IL-6 salgınımı olur. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek otoantikorları oluştururlar. Bu hücreler tarafından oluşturulan RF ve anti-siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) tanıya yardımcı önemli otoantikorlardır. Aynı zamanda T hücreleri aktive eden antijeni sunan hücrelerdir ve patojenik yanıtını uyandırırılar. Bu fonksiyonda en önemli

sitokin interlökin-6 (IL-6)'dır (T hücre kostimulasyonu) (1,41).

Nötrofiller romatoid sinovya da az olmasında rağmen, sinovyal sıvıda bol bulunurlar ve aktif dönemde serbest oksijen radikali salgırlar. Sinovyal makrofajlar hastalığın erken evresinde antijen sunan hücreler olarak rol oynarlar ve diğer inflamatuvar hücreleri aktive ederler. Matriks yıkım enzimlerinin salgılanmasını artırır ve anjiogeneizde rol alırlar. Son yıllarda RA patogenezinde oldukça aktif rol oynadıkları anlaşılan diğer bir hücre grubu da sinovyal fibroblastlardır. Sinovyal makrofajların aktivasyonunda ve hücrel farklılaşmasında önemli rol oynarlar (1, 41).

Romatoid artritte majör pro-inflamatuvar sitokinler IL-1 ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)'dır. İnflamatuvar sitokinler lokal etkilidir ama akut faz reaktanlarının üretimi, osteoporoz, kronik hastalık anemisi, kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda sistemik etkileri de görülebilir. (42,43).

Tüm bu faktörler ile doku iskemisi sonucu sinovyumdan çok farklı bir invazif doku oluşur. Bu dokuya **pannus** denir. Pannus komşu kemiğe ve kartilaja invaze olur. Kartilajı harab ederken eklem aralığı giderek daralır. Pannus ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve subondral kistlere neden olur. Pannus kemik yüzeyinde osteoklast çoğalmasına neden olur. Osteoklastların aktivasyonu ve fibroblastlar kemik destrüksiyonunu artırır. Sonuç olarak eklemde öncelikle fibröz, sonrasında ise ossöz bir ankiloz oluşmaktadır (1,47).

2.1.4. Klinik Bulgular

Romatoid artrit, özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemleri etkileyen simetrik poliartrit ve ciddi sakatlıklara yol açabilecek destrüksiyonlarla karakterize, sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülen sistemik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Bazı olgularda hastalık hafif tutulum ile seyrederken, bazı olgularda agresif ve eklem hasarı oluşturacak şiddette gelişebilir (1,48).

Genel olarak haftalar veya aylar içinde sinsi şekilde başlayan bir poliartrit olarak karşımıza çıksa da, akut monoartikuler veya oligoartikuler başlangıç da görülebilmektedir. Eklemde oluşan ödem ve inflamasyona bağlı gelişen ve bir

saatten uzun süren sabah tutukluğu önemli bir bulgudur. Eklem tutulumunun öncesinde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük veya yaygın kas-iskelet ağrıları gibi non spesifik semptomlar görülebilir (1).

Eklem Tutulumu

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir ve hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar. Sonrasında el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler, sternoklaviküler ve krikaritenoid eklemler tutulumu da olabilir. Boyun (özellikle de C1-C2 eklemi) dışında omurga tutulumu beklenmez (49). Torakolomber omurga, sakroiliak eklem ve elin distal interfalangeal (DIF) eklemlerinin tutulumu RA'da nadirdir (50).

Eklemde inflamasyonun 3 kardinal bulgusu (şişlik, hassasiyet, ısı artışı) bulunurken kızarıklık görülmez. Kızarıklık varsa septik artrit ya da gut artritinden şüphelenmek gerekir(51).

.Eklem çevresinde yumuşak doku şişlikleri görülebilir (tenosinovit, bursit). Çevre kaslarda zayıflık, atrofi ve tendonlarda gevşemeler meydana gelebilir. Kas zayıflığına bağlı agonist-antagonist dengesinin bozulması ve ligamanların gevşemesi eklem stabilitesini bozar ve subluksasyonlar gelişebilir (1,51).

El: MKF'ler ve PIF'ler hemen daima tutulur. En sık 2. ve 3. parmaklar etkilenir. PIF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum şeklidir(52).

Hastalığın geç dönemlerinde el parmak eklemlerinde geri dönüşümsüz hasara bağlı olarak “kuğu boynu” veya “düğme iliği” deformiteleri veya MKF eklemlerde subluksasyon ve ulnar deviasyon karakteristiktir. Kuğu boynu deformitesinde PIF ekleminde hiperekstansiyon, DIF ekleminde hiperfleksiyon varken düğme iliği deformitesinde tam tersine PIF ekleminde hiperfleksiyon, DIF ekleminde hiperekstansiyon mevcuttur. El başparmağında da bazı deformiteler gelişebilir. En sık karşılaşılan başparmak interfalangeal eklemde hiperekstansiyondur. DIF eklemlerin tutulumu beklenmez; bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, DIF

eklemlerde MKF ve PIF eklemlere göre daha az sinovyal doku olması ile açıklanır (54).

Ellerde görülen en ciddi deformite rezorbtif artropatidir(1).

El Bilek: Bileklerde hemen her zaman simetrik tutulum vardır. Ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve ekstansiyon kaybı erken tutulumu belirler. Triangüler ligamanın zayıflaması ile bilek volar yüze kayar. İnterkarpal ligamanların tutulumuyla karpal kollaps oluşur. Sinovit fibrozisi hızlandırarak kemiklerin ankilozuna neden olur (1).

Dirsek: Dirsekte ekstansiyon kısıtlılığı en erken bulgudur. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateral lezyonlar ise radial sinirin posterior interosseoz dalına bası yaparak tuzak nöropatiye neden olabilir. Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon romatoid nodüllerin en sık görüldüğü yerlerdendir (56).

Omuz: Genellikle ilerleyici hastalıkta karşımıza çıkar. Akromioklaviküler ve glenohumeral eklemlerde ve daha az olarak sternoklaviküler eklemlerde tutulum olur(56).

Aksiyel tutulum: RA'da omurga tutuluşu nadirdir ve genelde üst servikal bölgeyi tutar. Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Atlantoaksiyal bileşke en sık tutulur. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. C1-C2 seviyesinde 10 mm'den fazla genişleme varsa omurilik basısı riski yüksektir. Subaksiyal subluksasyon terimi ise C1-2 düzeyinin altında bir vertebranın diğeri üzerinde unstabil hareketini ifade eder. Servikal vertebra dislokasyonu; paresteziden tetraplejiye kadar oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir (1,57).

Kalça eklemi: Sinovit ve sinovyal efüzyon dışında, ilerleyici hastalık aktivitesine bağlı sekonder kalça artrozu gelişebilir. Eklem çevresinde bursaların inflamasyonu görülebilir. Kalça tutulumu genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde olur(51).

Diz: Diz tutulumu çok sık görülür. Erken dönemde kuadriceps atrofisi görülür.. RA'lı olgularda diz tutulduğunda her iki kompartmanda etkilenirken osteoartrozda diz tutulumunda sadece medial bölümün tutulması dikkat çekici ve ayırt edici bir özelliktir(52).

Baker kisti dizde efüzyona neden olan tüm hastalıklarda görülebilir ve rüptüre olduğunda bacakta şişlik ve kızarıklığa neden olarak tromboflebit ile karışabilmesi nedeniyle önem teşkil eder. (59).

Ayak bileği- ayak: Ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sıktır. Tibiotalar eklem, subtalar ve metatarsal eklemlere göre daha nadir tutulur. Bilek eklemleri oldukça stabil olduklarından genellikle büyük bir sakatlık oluşturmaz. Yürürken ortaya çıkan ağrı subtalar eklem tutulumunu gösterir. Metatars başlarının plantara subluksasyonu sonucu PIF eklemlerde tetik parmak oluşur. Tersine PIF eklemler dorsal yönde protrüze olurlarsa çekiç parmak deformitesi gelişir. Halluks valgus deformitesi sıktır. RA'da deformite sonucu aşırı basınca uğrayan subkutan dokuda cilt ülserasyonları görülebilir ve ağrıya artışa neden olur.

Eklem Dışı Bulgular

Hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak ekstra artüüler bulgular gelişir. RA'da ekstraartiküler tutulum artan mortalite ile ilişkilidir. Ekstraartiküler bulguları olmayan hastaların yaşam süreleri genel popülasyonla benzerdir (61). RA olgularının yaklaşık %40'ında hastalığın herhangi bir döneminde eklem dışı bulgular görülebilir. Sigara, RF pozitifliği ve HLA-DR B1*04 geni eklem dışı bulguların gelişiminde etkilidir(63).

Romatolojik nodüller: RA'da en sık görülen eklem dışı bulgu romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık olarak %20-35'inde görülür (64). Genellikle daha ağır hastalığı olanlarda ve RF pozitif hastalarda, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan, seronegatif olgularda nadiren görülen subkutan nodüllerdir. Çoğunlukla sert, sıklıkla alttaki periosta yapışık, değişik çapta nodüllerdir(64).

Histolojik olarak nodülün merkezinde küçük damar vaskülitine sekonder fibrinoid nekroz ve fibroblast proliferasyonu mevcuttur. Romatoid nodüller özellikle bası ve kronik mekanik sürtünme yaşanan yerlerde ortaya çıkar. En sık dirsek eklemi ekstansör yüzünde görülmekle birlikte el parmaklarının ekstansör yüzlerinde, ayak başparmağında, topukta, aşıl tendonunda, iskial ve sakral lokalizasyonda ve oksipital bölgede de görülebilmektedir. (64,66).

Romatoid nodüller bazen metotreksat(MTX) tedavisi sırasında paradoksal olarak ortaya çıkabilir ve buna MTX nodülozis denir(65).

Hematolojik tutulum: Romatoid artritte görülen anemi multifaktöriyel nedenlere bağlıdır ve genellikle normokromik normositiktir. Tedavi ile inflamasyon ve hastalık aktivitesi kontrol altına alındıkça, hemoglobin seviyesinin de artması beklenir. Romatoid artritte trombositoz aktif inflamasyonu yansıtır. Trombositopeni romatoid artritte nadirdir; ilaç yan etkisi veya Felty sendromuna bağlı olarak gelişebilir(66).

Felty Sendromu

Romatoid artritin lökopeni ve splenomegali ile kombinasyonudur. Genellikle uzun süreli, seropozitif, romatoid nodülve deformiteleri olan hastalarda izlenir. Alt ekstremitelerde ülserler, ciltte hiperpigmentasyon ve anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilir. Tedavi RA ile aynıdır. İlaçlara yanıtı olursa splenektomi açısından değerlendirilir(67).

Lenfadenopati

Aktif RA'da aksiller, inguinal ve epitrokleal bölgelerde ağrısız lenfadenopatiler sık görülür ve hastalığın kontrol altına alınmasıyla gerilerler (1). Romatoid artritte non-Hodgkin lenfoma riskinin arttığı ve özellikle yüksek hastalık aktivitesi ve sekonder Sjögren sendromu varlığında bu riskin daha da artacağı göz önünde bulundurulmalıdır(68).

Hepatik tutulum: Aktif romatoid artrit seyrinde ve ilaçlara bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir, inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla düzelmesi beklenir (1). Felty sendromunda hepatomegali ve karaciğer tutulumu %65 sıklığında bildirilmiştir(68).

Pulmoner tutulum: Romatoid artritte pulmoner tutulum sıklıdır. Erkeklerde daha sık görülür. Plörezi, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına neden olabilir. Parankimal nodüller genellikle asemptomatiktir ve seropozitif RA ile görülür(70).

Bu nodüller genelde akciğer periferine yerleşme eğilimindedir; çapları 1 cm'den küçük olabileceği gibi, 6-8 cm çapa da ulaşabilirler; kavitasyon geliştirebilirler, tüberküloz, tümör ve mantar enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir(70,71).

Romatoid artrite bağlı pulmoner fibrozisin önemi, tedavi seçeneklerini belirgin şekilde azaltmasıdır. Aralarında MTX, leflunomid ve anti-TNF ajanların da olduğu birçok tedavi ajanı bu olgularda fibrozisi artırabilir (63,71,72).

MTX'a bağlı pulmoner toksisite aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde olup, hızlı ilerleyen respiratuar semptomlarla (öksürük ve dispne) karakterize ve radyolojik fibrozis bulgusu daha siliktir. Tedavide MTX tedavisinin kesilmesi ve steroid verilmesi genellikle semptomları geriletir (73).

Kardiyak tutulum: En sık görülen kardiyak tutulumu perikardit olmasına rağmen çoğunlukla asemptomatiktir. Çoğu zaman RF pozitif, romatoid nodülü olan erkek hastalarda görülür ve kortikosteroid tedavisine cevap vermektedir. Kalp kapak tutulumu, ileti bozuklukları ve miyokard tutulumu eşlik edebilir (75). RA hastalarında koroner arter hastalığı, ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (77).

Oküler tutulum: En sık görülen göz bulgusu göz kuruluğu (keratokonjunktivitis sikka) %10-35 oranında görülür. Yanma, batma ve gözde yabancı cisim hissine neden olur. Bulguların şiddeti artritle korele değildir. Sklerit, episklerit görülebilir. Episklerit genellikle hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Nadiren üveit görülebilir. Sklerit daha ciddi bir tablodur ve tedavi edilmezse skleromalaziye ve körlüğe yol açabilir. Tedavide kullanılan ilaçlardan glukokortikoidler katarakt ve glokoma, klorokin, retinopati ve keratopatiye neden olabilir (78).

Renal tutulum: Böbreklerin direk etkilenmesi seyrek. En sık neden kullanılan ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlardır. Diğer nedenler arasında renal amiloidoz ve glomerülo nefritler sayılabilir (78).

Amiloidoz: Uzun süreli ve tedavi edilmeyen RA'lılarda görülmektedir. Proteinüri en belirgin bulgudur. Kesin tanı için doku biyopsisi gereklidir ve hastalığın progresyonunu olumsuz etkiler (1,79).

Nörolojik tutulum: Bası nöropatileri en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Atlantoaksiyal subluksasyona bağlı servikal myelopati görülebilir. RA olgularında merkezi sinir sistemi tutuluşu nadirdir. Periferik sinirlerin vaso vasorumlarını tutan vaskülit mononöritis multiplekse neden olabilir.

Romatoid vaskülit: RA klinik bulgularının çoğu küçük damar vaskülit ile başlar. Küçük damar vaskülitinin en iyi bilinen örneği romatoid nodüllerdir. Sistemik vaskülit nadirdir. Vaskülitli hastaların büyük kısmında HLA DR4 pozitifliği mevcuttur. Romatoid artritte sistemik vaskülit varlığı kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir (1,63).

RA'da farklı sistemleri ilgilendiren bulgular, nedeni açıklanamayan sistemik

belirtiler ve kilo kaybı varlığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır, eroziv romatoid artriti olan seropozitif hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar (64).

Cilt tutulumu: En sık görülen cilt lezyonu subkutan nodüllerdir. El ve parmak cildi inceler , atrofiye olur(64).

Kas tutulumu: Genellikle eklem inflamasyonu ve hareketsizliğe bağlı olarak kas atrofiği görülür. Kullanılan ilaçlarla ilişkili olarak miyopatiler görülebilir(65).

Kemik tutulumu: RA'da üç tip kemik tutulumu mevcuttur(51).

1. Fokal, juxtaartiküler kemik mineral kaybı görülür. Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur(51).

2. İnflamasyonlu ekleme komşu kemikte osteopeni vardır. Histolojik olarak bu kemiklerde osteoklastların ve osteoid rezorptif yüzey ajanlarının birikimi görülür(51).

3. İnflamasyonlu eklemlere uzak, jeneralize aksiyel ve apendiküler osteoporoz görülür. Romatoid sinovyumdan salgılanan ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran sitokinlere (IL- 1, TNF- α gibi), uzun süreli glukokortikoid kullanımına ve inaktiviteye bağlı olarak gelişmektedir(51).

Ayırıcı Tanı: Diffüz konnektif bağ doku hastalıkları, gut, psödogut, infeksiyöz artritler, polimiyaljia romatika, glikokortikoid artriti, sarkoidoz, osteoartrit, akut romatizmal ateş, maligniteler, seronegatif artropatiler gibi hastalıklar dışlanmalıdır(52).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Hastalığın erken dönemlerinde antiromatizmal ilaçlarla tedaviye başlamanın, hastalığın prognozunda ve remisyon sağlanmasında olumlu yönde etkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (85).

Romatoit artritte spesifik bir tanı testi olmamakla beraber; tanı ve olası prognozu belirlemek, hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviye ait yan etkileri belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır (86).

Oto-antikorlar: Klinik pratikte sıklıkla kullanılan otoantikorlar anti-sitrüline peptid antikorları (ACPA) ve RF'dir. Hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce de kanda mevcut olabilirler (1).

RF, immünglobulin (Ig) G antikorlarının Fc kısmına karşı oluşan antikorlardır. Hastaların serumunda %75-80 pozitif olarak bulunurken, sağlıklı kişilerin %5'inde pozitif bulunabilmektedir. RF sıklığı yaşla birlikte artış gösterir ve 65 yaş üstü kişilerde yaklaşık %10-20 oranında test pozitifdir. Erken hastalıkta %50 RF pozitifliği görülürken, hastaların %15'inde hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. Sjögren sendromu, viral hepatitler, bakteriyel endokardit, cytomegalovirus enfeksiyonları, kronik akciğer hastalıkları(pulmoner fibroz, sarkoidoz, astım), kollajen vasküler hastalıklarda da yüksek titrede bulunabilir (90). Yüksek titrede RF pozitifliği hızlı progresyon, yüksek hastalık aktivitesi, romatoid nodül ve vaskülit gelişimi ile ilişkilidir (90,91).

Anti-CCP antikorları, sitrulinize olmuş peptidlere karşı gelişen otoantikorlardır. Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir (95).

C-reaktif protein: C-reaktif protein (CRP), aktiviteyi belirleyen en iyi belirteç olmasının yanı sıra inatçı olarak yüksek seviyelerde seyretmesi eroziv hastalığı işaret eder ve daha agresif tedavi için yol gösterir. Prognostik bir parametredir (56-57).

Sedimentasyon: Non spesifik bir test olması ve eritrositlerin şekil, sayı, büyüklüğünü etkileyen durumlardan etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez(57).

Hematolojik bulgular: Trombositoz, eozinofili, lökositoz ve anemi görülebilir(58).

Sinovyal sıvı analizi: Sarımsı beyaz renktedir. Viskozite azalmıştır.,lökosit sayısı 5000-50000 mm³ arasında değişir ve nötrofil hakimiyeti mevcuttur.Glukoz seviyesi normal ya da hafif düşüktür(58).

2.1.6. Radyolojik Değerlendirme

Başlangıçta hastalığın tanısı için, sonraki dönemlerde ise hastalığın progresyonunu takip ve cerrahi girişim ihtiyacını belirlemek amacıyla radyolojik değerlendirme yapılır (1).

Kullanılan yöntemler:

1. Konvansiyonel radyografi (direkt radyografi)
2. Ultrasonografi
3. Manyetik Rezonans Görüntüleme
4. Kemik sintigrafisi
5. Seçilmiş olgularda artrografi ve bilgisayarlı tomografi

2.1.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

RA klinik sonuçları ve prognozu açısından heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalarda hafif non eroziv formda, hafif bir dizabilite ile seyrederken bazılarında agresif ve birkaç yıl içinde eklem hasarı oluşturacak şiddette gelişebilir (1).

RA tanısı klinik bir tanıdır ve deneyimli bir romatolog sınıflandırma kriterleri olmadan da RA tanısını koyabilir. Sınıflandırma kriterlerinin asıl amacı tanı koymak değil, klinik çalışmalara hasta alımında homojenizasyonu sağlamaktır(110).

Romatoid artritin erken evrede tanımlanması erken tedavi şansı tanır. Erken dönemde tedavinin başlatılması hasta için bir ‘‘ fırsat penceresi ‘‘ açar. 1987 ACR (American College of Rheumatology) sınıflandırma kriterleri erken RA tanımlamasında yetersizdir (Çizelge 2.1.1) (110).

Çizelge 2.1.1: 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri

1. Sabah tutukluğu> 1 saat
2. En az 3 eklemdede artrit
3. PIF, MKF veya el bilek ekleminde artrit
4. Simetrik artrit
5. Romatoid nodüller
6. RF pozitifliği
7. Radyolojik erozyonlar ve/veya periartikuler osteopeni(Ön-arka el ve bilek grafilerinde)
* RA tanısı için en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 kriter en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

Hastaların %10-26'sında hastalığın ilk 3 ayında erozyon gelişir(65-66). Bu kriterlerin geliştirildiği dönemde ACPA'lar henüz keşfedilmemişti (109,110).

Bu kriterler 2010 yılında ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism) iş birliği ile yeniden değerlendirilmiş ve yeni sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (Çizelge 2.1.2). Yeni ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken tedaviden fayda görebilecek hastaları tanımlamayı amaçlamaktadır (110).

Çizelge 2.1.2: ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Hedef kişiler (kimler test edilmeli?): - En az 1 eklemden kesin olarak klinik sinoviti (şişliği) olanlar * - Saptanan sinoviti başka bir hastalıkla açıklanamayanlar		
RA için sınıflandırma kriteri: - A'dan D'ye tüm kategorilerde karşılık gelen puanlar toplanır. $\geq 6/10$ ise hasta RA olarak sınıflandırılır. **		
A. Eklem tutulumu ***	1 büyük eklem	0 puan
	2-10 büyük eklem	1 puan
	1-3 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	2 puan
	4-10 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	3 puan
	>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5 puan
B.Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekmektedir)	Negatif RF ve negatif ACPA	0 puan
	Düşük pozitif RF ya da düşük pozitif ACPA	2 puan ****
	Yüksek pozitif RF ya da yüksek pozitif ACPA	3 puan
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucugereklidir)	Normal CRP ve normal ESH	0 puan
	Anormal CRP ya da anormal ESH	1 puan
D. Semptomların süresi	<6 hafta	0 puan
	≥ 6 hafta	1 puan

* Bu kriterlerin hedefi yeni başlangıçlı hastalardır. Fakat romatoid artrit için özgün erozif değişiklikleri olan, 2010 kriterlerini karşılayan öyküsü olan hastalar da RA olarak sınıflandırılabilir. Uzun süreli hastalığı olanlardan retrospektif verilere göre 2010 kriterlerini karşılayanlar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

** Puanı <6/10 olanlar RA olarak sınıflandırılmazsa bile, zaman içinde tekrar değerlendirilebilir ve kriterleri tamamlayabilirler.

*** Küçük eklem tutulumuna DİF, 1. KMK (karpometakarpal) ve 1. MTF eklemleri dahil edilmemiştir. Küçük eklemler: MKF eklemler, PİF eklemler, 2.-5. MTF eklemler, el bileği ve başparmak İF eklemleri. Büyük eklemler: Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

**** Düşük pozitif değerler; normalin üst sınırından yüksek ancak 3 katından yüksek olmayan otoantikör düzeylerini ifade eder. Yüksek pozitif değerler; normalin üst sınırının 3 katından daha yüksek düzeyleri ifade eder. RF sadece pozitif veya negatif olarak

rapor ediliyorsa, pozitif sonuç düşük pozitif değer olarak puanlanır.

2.1.8. Hastalık Aktivitesi

RA'da hastalık aktivite değerlendirmesi, edavinin programlanması açısından önemlidir. Unutulmamalıdır ki erken evrede de hastalık hafif, orta ya da ağır şiddette olabilir. Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi('Simple Disease Activity Index')(SDAI), klinik aktivite indeksi('Clinical Disease Activity Index')(CDAI), hasta indeksverisinin rutin değerlendirmesi('Routine Assessment of Patient Index Data 3')(RAPID3) ve 'Disease Activity Score-28' (DAS-28) aktivite değerlendirilmesi için kullanılabilir. En çok kullanılan 'Disease Activity Score-28' (DAS-28)'dır (111).

DAS 28: 28 eklemde (MKF:10 eklem, PIF:10 eklem, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve dizler 2'şer eklem) hassas ve şiş eklem sayısı, CRP veya ESH düzeyleri ve hasta global değerlendirmesi ile hesaplanır (112).

2011 yılında ACR/EULAR tarafından remisyon kriterleri belirlenmiştir (113).

İndeks Bazlı Tanımlama: Simplified Disease Activity Index(SDAI) $\leq 3^*$

* Şiş eklem sayısının ve hassas eklem sayısının (28 eklemi kullanarak), hasta global değerlendirmesinin, hekim global değerlendirmesinin ve CRP düzeyinin (mg/dl) basit toplamı olarak tanımlanır.

2.1.9. Romatoid Artritin Progresyonu

Hastalığa erken evrelerde tanı koymak çok önemlidir. Hastaların yaklaşık %47'sinde hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde erozyonların geliştiği saptanmıştır (115). Erken dönemde etkin tedavi sağlanırsa remisyon daha sıktır. Bazı hastalar bu evrede kalır, bazılarında ise progresyon devam eder. Hastalık tedavi edilmezse özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde radyolojik progresyon çok hızlıdır ve ilk 5 yıl içinde hastalığa bağlı gelişecek hasarın önemli bir kısmı meydana gelmiş olur. Özürlülük ve buna bağlı iş gücü kaybı gelişmesi hastalığın önemli komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkabilir (116,117).

Erken evre hastalarda kötü prognoz göstergeleri;

- Radyolojik hasar; erken RA'da hastalığın prognozunu belirlemede en güvenilir göstergelerdendir (118).
- HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık (119).
- Yüksek titrede RF pozitifliği (120).
- Anti-CCP varlığı (121).
- Sedimentasyon ve CRP yüksekliği (122).
- Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjogren sendromu, RA vaskülit, Felty sendromu ve RA akciğer hastalığı) (123,124).

Progressif RA'lı hastaların beklenen yaşam sürelerinin 10-15 yıl daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125,126). Özellikle inflamasyon ile ilişkili vasküler hasara bağlı olarak inme ve kardiyovasküler olayların arttığı bilinmektedir (127,128).

2.1.10 Tedavi

Romatoid artrit tedavisinin temel amacı remisyon sağlamaktır. Eğer remisyon sağlanamıyorsa en düşük hastalık aktivitesini elde etmek hedeflenmelidir(1).

Nonfarmakolojik Tedavi

Tedavide ilk basamak eğitimidir. Hasta ve hasta yakınları, hastalık ve tedavi konusunda bilgilendirilmeli ve hastanın tedaviye aktif katılımı sağlanmalıdır (1).

Hastalık evresine uygun eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmelidir. Günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının ve ince el becerilerinin en iyi şekilde kullanabilmesi amacıyla iş uğraşı tedavisi gerekebilir (130).

Farmakolojik Tedavi

A) Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1, COX-2) enzimlerini inhibe edip prostaglandin oluşumunu engelleyerek başlangıçta hızlı bir ağrı kontrolü sağlarlar

(132). NSAİ ilaçların kısıtlı etkileri, uzun dönemde hastalık kontrolünü sağlayamaması, gastrointestinal ve kardiyak yan etkileri nedeniyle RA tedavisinde uzun dönem kullanımı önerilmemektedir (133).

B) Kortikosteroidler

Aktif artrit varlığında düşük doz (<7,5 mg/gün prednizolon eş değeri) veya lokal eklem içi steroid uygulamaları semptomların giderilmesinde etkilidir(134). Hastalık modifiye edici ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla steroid tedavisi "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır (135). Son zamanlarda yapılan çalışmalar düşük doz glukokortikoidlerin eklem hasarını yavaşlattığını ve bu nedenle hastalığı modifiye edici potansiyelleri olduğunu da desteklemektedir(138).

C) Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (Disease modifying Anti Rheumatic Drugs- DMARDs)

Amaç mümkün olduğunca erken ve uygun tedavinin sağlanmasıdır. RA tanısı konduktan sonra tüm hastalara DMARD tedavisi başlanmalıdır (139).

DMARD tedavisi eklem hasarını, dekstrüktif değişiklikleri önleme veya azaltma, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonlarını korumada etkindir(140). Klinik etkinlikleri geç ortaya çıkar(ortalama 4-12 hafta).

EULAR 2016 yılında oluşturduğu tedavi kılavuzunda; DMARD'ları aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (143).

a. Sentetik DMARD'lar

1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARDs)
2. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARDs)

b. Biyolojik DMARD'lar:

1. Biyolojik orjinli DMARD'lar (boDMARDs)
2. Biosimilar DMARD'lar (bsDMARDs)

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARDs)

Metotreksat (MTX): RA'nın tedavisinde altın standarttır, hem tek başına

hem de diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde en sık kullanılan ilaçtır. MTX, folik asitin yapısal bir analogudur. Folat bağımlı enzimlerinden olan dihidrofolat redüktazı inhibe eder, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır, MTX'ın mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi sebebiyle ile folik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir (144,145).

Leflunomid (LEF): Primidin sentez inhibitörüdür. Mitokondriyal dihidroorate dehidrogenaz enzimini bloke ederek primidin yapımını ve lenfosit proliferasyonunu engeller. İnflamasyonda önemli rolü olan tirozin kinaz aktivitesini ve nükleer faktör KB aktivasyonunu baskılar. (144,145)

Hidroksiklorokin (HCQ): 4-aminokinolin derivesi olan hidroksiklorokin 400mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Maküler toksisite nedeniyle başlangıçta ve 6 ay aralıklarla göz kontrolü önerilir(123).

Sülfasalazin (SLZ): Genellikle etkisi 4-8 haftada başlar. Antiromatizmal etkisinden sorumlu kısmı sülfapiridin, lökositlerin migrasyonunu ve lipooksijenaz yolu ile lökotrienlerin salınımını inhibe eder. 500 mg/gün dozda başlanarak ve haftada 500 mg artırarak dört haftada 2 gr /gün doza çıkılması önerilir. SLZ'nin bulantı, kusma, cilt döküntüsü, baş ağrısı, sitopeni gibi yan etkileri görülebilir. (148).

Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARDs)

Janus Tirozin Kinaz-Sinyal İletimi ve Transkripsiyon Aktivatörü('Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription')(JAK/STAT) sinyal yolağını bloke ederek patogeneizde önemli bazı sitokinlerin hücre içi sinyal oluşturmalarını engeller. Oral yolla kullanılırlar. Tofacitinib ve baricitinib bu grupta yer alırlar (143,149).

Biyolojik orjinli DMARD'lar(boDMARDs) (1).

-TNF inhibitörleri (anti-TNF); Adalimumab, Etanercept, İnfliximab, Golimumab, Certolizumab Pegol.

- T hücre kostimülasyon inhibitörü; Abatacept
- B hücre depleksyonu yapan; Rituximab
- IL-6 reseptör antagonisti; Tocilizumab
- IL-1 inhibitörü: Anakinra

Biosimilar DMARD'lar(bsDMARDs)

Biyolojik orjinli DMARD'lardan sentetik olarak üretilen ilaçlardır. CT-P13 ve SB2 (infliksimab biyobenzerler) ve SB4 (etanersept biyobenzer) bazı romatizmal hastalıkların tedavisi için onay almış olan biyobenzerlerdir (150).

2.1.10.3 Cerrahi Tedavi

Son dönemlerde erken tanı ve yeni tedavi yöntemleri sayesinde RA'ya bağlı ciddi deformiteler çok sık görülmemektedir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerini ileri derecede bozacak ağır deformitelerin gelişmesi durumunda eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler rehabilitasyonun tamamlayıcısı olabilir. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez uygulamaları ön planda yer alır(1,140,151).

2.2. Covid 19

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Koronavirüsler (Cov) tek sarmallı RNA virüs çeşidinde, büyük bir aile olmakla birlikte hayvanları ve insanları enfekte etme becerilerine sahiptir. Bu virüsler hayvanları ve insanları enfekte ederek, solunum, gastrointestinal, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Günümüzde bilinen en büyük RNA virüsü olan Cov'ler, alfa-koronavirüs, beta-koronavirüs, ama-koronavirüs ve delta-koronavirüs olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Bugüne kadar Covid-19 haricinde insanları enfekte ettiği bilinen, altı koronavirüs şekli tanımlanmıştır (128). Bu koronavirüslerden şu ana kadar en etkili olanları, SARS olarak bilinen Severe Acute Respiratory Syndrome (Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu) ve MERS olarak bilinen Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Sendromu)'dur. SARS, Güney Çin'de ortaya çıkmış ve 8 aylık bir sürede 29 ülkeye yayılarak, 8098 vaka ve 774 ölüme neden olmuştur. MERS ise Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve 27 ülkeye yayılarak, 2458 vaka ve 848 ölüme neden olmuştur (128). Bu tür koronavirüslerin bulaşmasında vahşi hayvanlar ve yarasalar önemli rol oynamaktadır

Çin'in Hubei Eyaleti'nin başkenti Wuhan'da 2019 Aralık ayında, muhtemelen şehrin Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'ndan bulaştığı düşünülen, yeni bir koronavirüs hastalığı ortaya çıkmıştır (129). Ortaya çıkan bu yeni koronavirüs hastalığı, Covid-19 olarak adlandırılmaktadır (129).Yarasaların ve vizonların yeni koronavirüs hastalığının iki potansiyel kaynağı olabileceği belirtilmektedir. İnsandan insana bulaşabilme özelliğinden dolayı, 18 Şubat 2020 tarihine kadar 26 ülkede 73.451 vaka ve 1875 ölüme neden olmuştur (129). Covid-19 bu tarihten birkaç hafta sonra ise 100'den fazla ülkeyi etkileyen pandemik oranlara ulaşmıştır (129). DSÖ 30 Ocak 2020 tarihine kadar, yaklaşık 10.000 vaka ve 200'den fazla kişinin hayatını kaybetmesinden dolayı, bu tarihte Covid-19 salgınını uluslararası endişe verici bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir (130). DSÖ aynı zamanda en büyük endişelerinin, salgının virüsle başa çıkmaya hazır olmayan zayıf sağlık sistemlerine sahip ülkelere yayılması olduğunu belirtmiştir (130).

2.2.2. Kişiden Kişie Bulaş Yolu

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) kişiden kişiye yayılmasının, çoğunlukla influenza yayılımına benzeyen solunum damlacıkları ile oluştuğu düşünüldü. Damlacık iletimi ile, enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarından salınan virüs, mukoza zarlarıyla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir; enfeksiyon, bir kişi enfekte olmuş bir yüzeye ve ardından gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa da ortaya çıkabilir. Damlacıklar tipik olarak yaklaşık iki metreden fazla yol almaz ve havada asılı kalmaz. İletim mekanizmaları ile ilgili mevcut belirsizlik göz önüne alındığında, bazı durumlarda havadan kaynaklanan önlemler de önerilmektedir. SARS-CoV-2, dışkı, kan ve oküler sekresyonlar dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin iletimdeki rolü belirsizdir (129). Özellikle, bazı yayınlarda, viral RNA üst solunum yolu örneklerinden saptanamadıktan sonra bile dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptandığı tanımlamıştır (146) ve bazı durumlarda canlı virüs dışkıdan kültürlenmiştir (144). Doğrulamak zor olsa da, oral-fekal bulaşma klinik olarak tanımlanmamıştır ve ortak bir WHO-Çin raporuna göre enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör gibi görünmemiştir(145).

SARS-CoV-2'nin havadan bulaştığı açık bir şekilde belgelenmemiştir ve sadece temas ve damlacık önlemleri ile teşhis edilmemiş enfeksiyonu olan hastalara

maruz kalmış sağlık çalışanları ile yapılan çalışmada, hava kaynaklı önlemlerin olmamasına rağmen ikincil enfeksiyonlar tespit edilmemiştir. Cerrahi maske takılması, el ve çevre hijyeni dahil olmak üzere temel enfeksiyon kontrol önlemleri ile hastane bulaşmalarının önlenebileceğini göstermektedir (149-150). COVID-19 olan bir bireyin bulaşıcı olduğu zaman aralığı ile belirsizlikler sürmektedir. SARS-CoV-2'nin semptomları gelişmesinden önce ve hastalık boyunca bulaşabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, bu sorunu bildiren verilerin çoğu, solunum yolu ve diğer örneklerden viral RNA saptamasını değerlendiren çalışmalardan alınmıştır. Üst solunum yolu örneklerinden viral RNA düzeyleri, semptom başladıktan kısa bir süre sonra hastalıkta görülenlere kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (150-151). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin asemptomatik bireylerden (veya kuluçka dönemi içindeki bireylerden) bulaş da tarif edilmiştir (155-159). Bunun gerçekleşme derecesi bilinmemektedir. Singapur'daki 157 yerel olarak edinilmiş COVID-19 vakasının analizinde, kuluçka dönemi boyunca bulaşmanın yüzde 6,4; bu gibi durumlarda maruziyetler semptom gelişiminden bir ila üç gün önce meydana geldiği bildirilmiştir (163). Hasta örneklerinin test edilmesinde birçok laboratuvar test kiti geliştirilmiş ve kullanılmıştır (162). Hastalığı önlemenin en iyi yolu virüse maruz kalmaktan kaçınmaktır (163). Bir kişinin bulaşıcı olduğu sürenin ne kadar olduğu belirsiz bir konu olmaya devam etmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı olabilen geniş bir aralık olduğu görülmektedir (146-147-148). Hafif hastalığı olan 21 hastanın bir çalışmasında, yüzde 90'ında semptomların başlamasından 10 gün sonra nazofaringeal swablar üzerinde negatif viral RNA testleri tekrarlanmıştır; daha ağır hastalığı olan hastalarda testler daha uzun süre pozitif kalmıştır (163). Buna karşın, hafif ile orta şiddette hastalığı olan 56 hastanın (yoğun bakım gerektirmeyen) başka bir çalışmasında, nazo- veya orofaringeal örneklerden ortalama viral RNA dökülmesi süresi en kısa 24 gündü ve en uzun 42 gündü (166). Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği gibi, saptanabilir viral RNA her zaman bulaşıcı virüsün izolasyonu ile ilişkili değildir ve enfektivitenin olası olmadığı bir viral RNA seviyesi eşliğinin altında olabilir(166).

2.2.3. Covid 19 Sistemik Etkileri

Hematolojik Komplikasyonlar

Lenfopeni: hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Lenfopeni referans belirteç gibi gözükse de hafif ve ağır hastalık arasında lenfosit sayısında farklılık

gözlenmeyebilir. Ağır hastalık tablosunda daha yüksek total beyaz küre sayısı izlenebilir (132-133). Nötrofili yoğun bakım ihtiyacını öngörmektedir. Hemoglobin düzeyleri COVID-19'dan etkilenmemektedir. Genel olarak hafif trombositopeni hastaların 1/3'ünde görülür (133). Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nadir bir komplikasyondur. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksektir. Ağır hastalık durumunda daha yüksek protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin olması DIC veya daha yüksek inflamatuvar bir durumun olduğuna işaret etmektedir. Llitjos ve arkadaşlarının çalışmasında %69 oranında tromboembolik olayların izlendiği hatta terapötik antikoagulan tedavi alan hastalarda ise %56 oranında tromboembolik olayların görüldüğü belirtilmiştir (133). Dolaşımdaki sitokinlerin artması, ferritin, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinin yükselmesi de yine hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir(132).

Hiperkoagülabilité: COVID-19 hastalarındaki koagülopati artmış mortalite ile ilişkilidir (134). Ağır COVID-19 hastalarının çoğunluğunda DIC veya trombotik mikroanjyopati gibi ağır enfeksiyonlarla ilişkili sistemik koagülasyon anormallikleri görülmektedir. COVID-19'da görülen hiperkoagülabilitenin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. COVID-19 ile ilişkili koagülopatinin düşük düzeyde DIC ve lokalize pulmoner trombotik mikroanjyopatinin kombinasyonu olduğu düşünülmektedir. Ağır COVID-19 enfeksiyonunda tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökinler (IL) (IL-1 ve IL-6) gibi proinflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış görülmektedir (135). IL-6'nın mononükleer hücrelerdeki doku faktörünün ekspresyonunu başlatarak koagülasyonu aktive ettiği ve trombin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir(135).

Nörolojik Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir (150). Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda daha hafif hastalığı olanlara göre daha fazla komplikasyon görülmektedir (150-151). Aslında bu komplikasyonların COVID-19'a özgü olup olmadığı konusunda kesin veriler yoktur. Daha önce nörolojik hastalığı bulunan hastalar ensefalopati ve bilinç değişiklikleri için yüksek risk taşımaktadır.

Koku ve Tat Bozuklukları: COVID-19'un Avrupa'da yayılımı sırasında hastaların koku ve tat kaybı yaşadıkları fark edildi. Viral enfeksiyonlar

sırasında nazal mukozada inflamasyon ve rinore ile birlikte ortaya çıkan koku disfonksiyonu kulak burun boğaz kliniğinde yeni bir bulgu olmamakla beraber COVID-19 ile ilişkili olfaktuar disfonksiyon rinore ile ilişkili bulunmamıştır. Avrupadan yayınlanan bir seride COVID-19 hastalarında koku kaybı %80'nin üzerinde bildirilmiştir. Bu semptomlar nazal konjesyon veya burun akıntısı olmadan COVID-19'un ilk tutulumu olabilir ancak çok nadiren tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkar(150).

Ensefalopati: Ensefalopati saatler günler içerisinde değişen kişilik, davranış, kavrama ve bilinç (deliryum ve koma dahil) değişiklikleri ile seyreden beyindeki patobiyolojik süreci tanımlamaktadır. Ensefalopati COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda sık görülmektedir. Bir seride ARDS gelişen 58 COVID-19 hastasının 2/3'ünde ensefalopati bildirilmiştir(155). Görüntülemelerde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde beyin inflamasyonunu düşündürecek bulgu saptanmamıştır. COVID-19 ve ensefalopatisi olan hastalarda beyin inflamasyonu kanıtlanamadığından ağır COVID-19 hastalarındaki hipoksemi, organ yetmezliğine bağlı gelişen metabolik bozukluklar, toksinler ve ilaçlar olmak üzere etiyoloji multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Nöropatolojik vaka serilerinde akut hipoksik iskemik hasar gösterilmiştir(155).

Serebrovasküler Hastalık: COVID-19 seyrinde inme relatif olarak daha nadir görülmektedir (159). Tüm dünyadaki farklı ülke ve merkezlerde COVID-19 ile ilişkili inme insidansı hastaneye yatırılan hastalar arasında %0,4-2,7 arasında seyrederken intrakraniyal kanama insidansı ise %0,3-0,9 arasında bulunmuştur (150-160). COVID-19 ağırlığına bağlı olarak inme riski değişiklik göstermektedir. İlk serilerde hafif hastalık durumunda inme riski %1'in altında iken, yoğun bakımda bu risk %6'ya kadar çıkmaktaydı (150).

COVID-19 semptomlarının başlangıcından 1-3 hafta sonra inme görülebildiği gibi küçük bir hasta grubunda hastaneye inme ile başvuran COVID-19 hastaları da bildirilmiştir (164-165). İskemik inme COVID-19 sürecinde en sık raporlanan inme türüdür. Yakın zamanda İngiltere'den yayınlanan bir çalışmada da serebrovasküler hastalık geçiren COVID-19 hastalarının %74'ünde iskemik inme

saptanmıştır (166). Elimizdeki kısıtlı veriler COVID-19 ile ilişkili iskemik inmenin özellikle yaşlı ve vasküler risk faktörleri olan hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu hastalarda geleneksel inme mekanizmaları tanımlanmıştır. Ancak geleneksel risk faktörleri olmayan büyük damar oklüzif inme geçiren genç hastaların raporlanmış olması ve kriptojenik inme yüzdelerinin bazı serilerde yüksek olması COVID-19'un atipik veya yeni bir mekanizma ile inmeye neden olduğunu düşündürmektedir(166).

Guillain-Barré Sendromu: Guillain-Barré Sendromu (GBS) COVID-19'un nadir komplikasyonlarından biridir. Kuzey İtalya'daki 3 hastaneye 1 ayda başvuran 1200 COVID-19 hastasının 5'inde GBS tespit edilmiştir (175). GBS ve COVID-19'u olan hastaların çoğu 1-4 gün arasında ortaya çıkan progresif asendan kol bacak güçsüzlüğü ile başvurmaktadır. Diğer viral hastalıklarda olduğu gibi viral hastalığın başlangıcı ile kas güçsüzlüğü gelişmesi arasında 5 ila 10 gün bulunmaktadır. Semptomların bu zamanlaması nedeni ile hastaların çoğunda postenfeksiyöz komplikasyondan daha çok paraenfeksiyöz komplikasyon olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tipik GBS'den farklı olarak hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği ve kötü seyrettiği vaka raporlarında bildirilmiştir(175).

Diğer Nörolojik Tutulumlar

Meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ve akut hemorajik nekrotizan ensefalopati, miyoklonus, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve rabdomyoliz literatürde vaka raporları olarak COVID-19'lu hastalarda tanımlanmıştır(176).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19'dan en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ileri yaş grubu olduğu görülmektedir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek, hayatı tehdit eden kardiyak patolojilerin (akut koroner sendrom, miyokart hasarı, miyokardit, venöz tromboemboli, aritmi, vb.) tabloya eklenmesine neden olmaktadır. COVID-19 için araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar çeşitli kardiyovasküler yan etkilere sahiptir. SARS-CoV-2, akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, vasküler endotel hücresi, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne kolayca bağlanabilmekte ve bu hücrelerde doğrudan sitotoksik etkiye neden olabilmektedir. Yine artmış

sempatik uyarı, enflamasyona ikincil meydana gelen sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi virüsün kardiyovasküler sistemi dolaylı yollardan da etkilemesine neden olmaktadır(152). COVID-19'un kardiyovasküler sistem tutulumları toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir(153).

Miyokart Hasarı: COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda miyokart hasarı sıklığı %7 ila %28 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (181-183). Miyokart hasarı gelişimiyle ilgili olarak, doğrudan viral toksisite, sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması, stres (takotsubo), artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir (180). ARDS'ye ikincil hipoksinin neden olduğu azalmış miyokardiyal oksijen sunumu, artmış sempatik uyarıya ikincil artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı, sitotoksik etkiyle oluşan miyokardit ve miyokardiyal hasar, enflamasyonu tetikleyici sitokinlere bağlı miyokardiyal baskılanma ve doğrudan miyokart enfeksiyonuyla ilişkili miyokardit, artmış kalp işlev bozukluğu ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalar olarak belirtilmiştir(181).

Aritmiler ve İleti Sistemi Bozuklukları: Hipoksi ve elektrolit bozukluklarının akut aritmilere neden olduğu ve ağır COVID-19'un akut döneminde sıkça bildirildiği görülmektedir. COVID-19'un asemptomatik, hafif hastalık, ağır hastalık ve iyileşen hastalardaki aritmi gelişmesine katkısı bilinmemektedir (185). Hubei'deki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 137 hastanın %7,3'ünde ilk semptom olarak çarpıntı raporlanmıştır (186).

Hepatobilier Komplikasyonlar

Karaciğerin optimal fonksiyon görmesi detoksifikasyon ve metabolizmanın sağlanması ile COVID-19 tedavisinde kullanılan mevcut tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için önemlidir. COVID-19 hastalarındaki karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların klinik olarak değerlendirilmesi altta yatan patolojinin aydınlatılması gerekmektedir. COVID-19 vaka serilerinde kolestatik belirteçlerin yükseldiği hatta gamma glutamil transferazın (GGT) COVID-19'lu hastaların %54'ünde yükseldiği rapor edilmiştir (191-192). İlacın neden olduğu karaciğer hasarı COVID-19 hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide kullanılan hepatotoksik olabilecek antiviral ilaçlar yakın takip gerektirir. Lopinavir ve ritonavirin ağır COVID-19 hastalarında alanin

aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve total bilirubin düzeylerini yükselttiği randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (193). İmmün sistemin aktive olması ve sitokin fırtınası immün aracılı karaciğer hasarına katkıda bulunur . Sitokin fırtınasının erken dönemde kontrol altına alınması hastalık progresyonunu önlemek için önemlidir(193).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında iştah kaybı ve diyare hastaların yaklaşık %78,6'sında olmak üzere en sık raporlanan semptomlardır. Daha nadiren kusma ve karın ağrısı görülebilir (194). Bazı hastalarda sadece gastrointestinal semptomlar olabilir. Özellikle ağır COVID-19'da hastalığın ağırlaşması ile birlikte gastrointestinal semptomların da arttığı gözlemlenmiştir. COVID-19 virüsü enterik epitelden ACE2 ve tranmembran serin proteaz 2 üzerinden giriş yapmaktadır, gasrointestinal duvar geçirgenliği arttığı için ishal sık görülmektedir, ancak gastrointestinal semptomların tam mekanizması bilinmemektedir (195). Hastaların yaklaşık yarısında gaytada virüs tespit edilebilir ve yaklaşık 4 hafta kadar bu pozitiflik devam edebilir. Dışkıda uzun süre viral RNA'nın pozitif bulunması, gastrointestinal sistemde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (196). Fekal oral bulaşın varlığı ve iyileşme sürecinde de bu riskin devam etmesi konusundaki tartışmalar ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiğini göstermiştir(196).

Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Miyalji, COVID-19 enfeksiyonunda sık başvuru semptomudur. Hastaların %36'sında hastalık süreci boyunca kas ağrısı görülmektedir (197). Kreatinin kinaz (CK) düzeyleri %14- 33 hastada yüksek saptanmıştır (198). COVID-19 tanısı konulan olgularda kas ağrısı akciğer radyolojik bulguları olan hastalarda ve ağır hastalıkta daha sık görülmektedir dolayısıyla hastalığın şiddeti için önemli bir tahmin edici faktördür (198). COVID-19'un neden olduğu proinflatuvar moleküller kas iskelet sisteminde harabiyete neden olur. COVID-19 hastalarında rabdomiyoliz saptanan olgu sunumları bildirilmiştir (199).

Kütanöz Komplikasyonlar

Literatürde bildirilen COVID-19'un kütanöz bulgularının prevelansı

değişkenlik göstermektedir (200). En sık raporlanan cilt bulgusu şişlik benzeri lezyonlardır (%40,2). Diğer bulgular makulopapüler lezyonlar (%22,7), ürtikeryal lezyonlar (8,9), veziküler lezyonlar (%6,4), livedoid ve nekrotik lezyonlar (%2,8) olarak raporlanmıştır. Ağrı ve yanma en az 185 hastada bildirilirken, kaşıntı 256 vakada raporlanmıştır (201). Günümüze kadar COVID-19'un kütanöz bulguları ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmemiştir(201).

Genitoüriner Komplikasyonlar

Akut böbrek yetmezliği COVID-19 hastalarında başvuru esnasında sık görülen bir durum değildir (202). Akut böbrek hasarı insidansı %15 olarak belirtilmiştir ve mortalite oranı %60-90 gibi yüksek değerlerdedir (203). Renal hasara diğer sistemik faktörlere ek olarak immünopatolojik yanıt ve direk viral hasar neden olabilir. Renal tutulumun olması kötü prognoz ile ilişkilidir. COVID-19 virüsü renal dokuda ve idrarda gösterilmiştir (204). ACE2 reseptörlerinin Leydig hücrelerinde ve seminifer tübüllerde de bulunması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunun sonucu olarak testiküler hasarın ortaya çıkabileceği konusundaki öngörüler yakın zamanda yayınlanan postmortem bir seride gösterilmiştir (205). Kaybedilen 12 COVID-19 hastasının testis dokularının incelemesinde kontrol grubuna göre anlamlı seminifer tübül hasar, azalmış Leydig hücreleri ve hafif lenfositik inflamasyon tespit edilirken vakaların çoğunluğunda (%90) testis dokusunda PCR ile SARS-CoV-2 virüsü gösterilememiştir (206).

Oküler Komplikasyonlar

COVID-19'un oküler tutulum yapması dikkat çekicidir. ACE-2'nin insan retina, vaskülarize retinal pigment epitel koroid dokusu ve konjonktiva epitelinde de tespit edildiği göz önüne alındığında virüsün oküler tropizmi anlaşılabilir. ACE2 ve transmembran serin proteaz 2'nin ekspresyonu konjüktivada böbrek ve akciğerden daha azdır. Bu ekspresyon kadın cinsiyette daha az görülmektedir. Konjonktivit bazen ilk başvuru kliniği olabilir. Konjonktival konjesyon ve kemozis gibi oküler tutulumlar daha ağır pnömonisi veya sistemik tutulumları olan hastalarda daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (207). SARS-CoV-2'nin oküler yayılımı konusunda belirsizlikler mevcuttur (208-209). Gözyaşı ile yayılımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Oküler tutulumu olmayan hastalarda gösterilen pozitif konjonktival sürüntü örnekleri asemptomatik hastalarda viral atılımın olduğunu düşündürmektedir. Ancak nazofarengeal sekresyonlardaki

virüsün üst solunum yolu sisteminden göze nazolakrimal kanal ile ulaşması direk oküler doku invazyonuna neden olur ve oküler sekresyonlarda virüsün saptanması nazofarengeal sekresyonlardaki kontaminasyona bağlı görülebilir(209).

2.2.4 Covid 19 Tanısı

Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT) COVID-19 olgularının rutin doğrulanması gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. RNA ekstraksiyonu BSL-2 veya eşdeğer düzeydeki biyogüvenlik kabini içinde uygulanmalıdır. RNA ekstraksiyonu öncesi örneklerin ısıtılması önerilmez. Her ne kadar şu ana kadar moleküler testler için N, E, S, RdRp genlerini hedefleyen farklı protokoller yayınlamış olsa da SARS-CoV-2 virüsünün yaygın bir şekilde görüldüğü yerlerde örnek olarak tek bir tanımlayıcı hedefe yönelik rRT-PCR ile tarama yapılması gibi daha basit bir algoritma benimsenmesi yeterlidir. Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 olasılığı dışlanamaz(210).

2.2.5 Covid 19 Tedavisi

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır. Hafif hastalık durumunda evde izolasyon yeterli iken orta ve ağır hastalık durumunda hastane yatışı gerekebilmektedir(215).

Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir. Evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı göz önünde

bulundurulmalıdır(216).

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır(217).

Molnupiravir

Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli aşağıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir. a. ≥ 65 yaş olanlar b. Primer immün yetmezlikler c. Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları d. Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler e. Solid organ nakli yapılmışlar f. Kemik iliği nakli yapılmışlar g. AIDS (CD4 40) s. Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, amfizem Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir(221).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Mart 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi FTR Romatoloji, İç Hastalıkları Romatoloji ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerine başvuran 3500 hasta taranmış yeni RA tanısı alan 144 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 73 tanesi pandemi öncesindeki bir yıl içinde 71 tanesi ise pandemi sonrasındaki bir yıl içerisinde RA tanısı almıştır. Hastalar dosya sisteminden retrospektif olarak taranıp , eksik bilgiler ve covid- 19 teması anket ile tamamlanmıştır.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (28/04/2021/224) ve Antalya İl Sağlık müdürlüğünden (03/08/2021/1053) onay alındı. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı. Tüm hastalar çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildi ve aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Mart 2019- Mart 2021 tarihleri arasında RA tanısı almış olmak
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olma

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Eşlik eden başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar
2. Hastanın çalışmayı kabul etmemesi- ulaşılamaması

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, meslek, sigara içiciliği, menopoza yaşı, oral kontraseptif kullanımı, mevcut hastalıkları, ilaçları düzenli kullanıp kullanmadığı, Covid 19 öyküsü, sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklemlerin sayısı, tanı anındaki ESH, CRP , RF,ANA ve Anti-CCP düzeyleri) kaydedildi. Eklem tutulum sayısına göre monoartrit, oligoartrit ve poliartrit olarak sınıflandırıldı. Hastaların pandemi etkisi nedeniyle kontrollerini aksatıp

aksatmadığı, aksattı ise ne kadar sürede kaç kontrole gitmediği not edildi. CRP düzeyi negatif ve pozitif olarak sınıflandırılarak değerlendirme yapıldı. Beden kitle indeksi(BMI), ağırlık (kg)/boy²(m²) olarak hesaplandı.

Tüm hastalar ACR/EULAR 2010 RA Klasifikasyon kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi.

- 1- 2010 Acr/Eular Ra Sınıflama Kriterlerinden 6 ve üzerinde puan alanlar sınıflama kriterlerini karşılamaktadır
- 2- Crp değeri 0,5 mg/dl üzerinde pozitif olarak kabul edildi
- 3- Rf değeri 15 u/ml ve üzeri pozitif olarak kabul edildi
- 4- Sedimantasyon değeri 20 mm/saat ve üzeri pozitif olarak kabul edildi
- 5- Anti CCP değeri 5 u/ml ve üzeri pozitif olarak kabul edildi
- 6- ANA 1/100 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi

İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler IBM SPSS 21 (Statistical Package for Social Sicences) yazılımı kullanılarak yapıldı.

Örnekleme tanımlamak için sürekli değişkenler ortanca (min-max), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin yüzdelерinin farkı Pearson Chi-Square testi ile analiz edildi, beklenen sıklıkların %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher's Exact Test kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi ", parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi " Mann-Whitney U" ile analiz edildi. Post-hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Alfa anlamlılık derecesi olarak 0,05 alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 50,2 yıl ; yaş aralığı 19 ile 88 yıl yaş arasında olan toplam 144 tane yeni tanı RA'lı hasta alındı. Çalışmamıza kontrol grubu alınmadı. Çizelge 4.1'de bu hastaların özellikleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Hastaların Özellikleri

	Pandemi Öncesi	Pandemi Sonrası
Yaş(yıl)	51,3 ± 13,4	49,1±11,9
Erkek	31,5 (23)	28,1(20)
Kadın	68,5(50)	71,9(51)
Vki (kg/cm2)	27,69 ± 5,02	28,58±5,03
Menopoz yaşı(yıl)	46,87±7,2	48,86±8,3
Oral Kontraseptif kullanımı	16 (8)	19,6 (10)
Sigara kullanım öyküsü	43,8(32)	52,1(37)
Aile öyküsü	10,9(8)	22,5(16)
Kronik Hastalık	35,6(26)	42,2(30)
Diyabet	12,3 (9)	16,9(12)
Hipertansiyon	21,9(16)	16,9(12)
Hipotiroidi	4,1(3)	7(5)
Düzensiz ilaç kullanımı	8,2(6)	5,6 (4)
Kontrol kaçırma	23,2(17)	35,2(25)
Sabah tutukluğu	67,1(49)	74,6(53)

Eklem tutulumu		
Monoartrit	21,9(16)	18,3(13)
Oligoartrit	60,2(44)	77,4(55)
Poliartrit	17,8(13)	4,2(3)
ANA pozitifliği	16,4(12)	12,6(9)
Tanı öncesi Covid 19 öyküsü	0 (0)	1,4(2)
CRP düzeyi (mg/dl)	0,92 ± 1,5	1,2±3,1
Negatif	49,3 (36)	46,4(33)
Pozitif	50,7(37)	53,6(38)
ESH düzeyi (mm/saat)	25,26±20,6	22,13±20,39
Negatif	47,9(35)	59,1(42)
Pozitif	52,1(38)	40,9(29)
RF düzeyi(ıu/ml)	109,4 ± 290	75,09±231
Negatif	46,5(34)	52,1 (37)
Düşük pozitif(<45)	23,4(17)	25,3(18)
Yüksek pozitif(>45)	30,1 (22)	22,5(16)
Anti-CCP düzeyi(u/ml)	110 ± 120,7	123,3±135,8
Negatif	38,3 (28)	46,4(33)
Düşük pozitif(<15)	20,6 (15)	18,4(13)
Yüksek pozitif(>15)	41,1 30)	35,2(25)
ACR/Eular 2010 Sınıflama Kriterinde 6 ve üzeri puan alanlar	83,5 (61)	90,1 (64)

Pandemi öncesi grupta ortalama yaş 51,3 yıl iken, pandemi sonrası tanı alan grupta ortalama yaş 49,1 yıl olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Menopoz yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark anlamsızdı. İki grup arasında kronik hastalığı olanlar, oral kontraseptif kullananlar, sigara içenler benzer orandaydı. Vücut kitle indeksi skorları arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2: Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri

	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	Sonuç
Yaş(yıl)	51,3 ± 13,4	49,1 ± 11,9	p = 0,153
Cinsiyet E/K	23/50	20/51	p = 0,662
Menopoz yaşı (yıl)	46,8 ± 110,4	48,8 ± 99,4	p = 0,191
Oks kullanımı	8 (%16)	10 (%19,6)	p = 0,636
Kronik hastalık	26(%35,6)	30 (%42,2)	p = 0,414
Sigara içiciliği	32(%43,8)	37 (%52,1)	p = 0,320
Vki(kg/cm ²)	27,69 ± 5,02	28,58 ± 5,03	p = 0,238
Aile Öyküsü	8(%10,9)	16(%22,5)	p = 0,101

Pandemi öncesi yeni tanı alan grup ile pandemi sonrası yeni tanı alan grup Covid-19 geçirme öyküsü açısından karşılaştırıldı anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Hastaların RA için mevcut olarak kullandığı ilaçları düzenli olarak kullanıp kullanmadığı ve pandemi süresi boyunca doktor kontrollerini aksatıp aksatmadığı değerlendirildi. En az 3 ay ve 1 kontrol kaçıran hasta sayıları, covid 19 geçirme öyküsü ve düzensiz ilaç kullanımı öyküsü benzerdi.

Çizelge 4.3: Hastaların Covid 19 öyküsü, ilaç kullanımı ve Doktor kontrolü özellikleri

	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	Sonuç
Romatizmal ilaçlarını düzensiz kullananlar	6 (%8,2)	4(%5,6)	$p = 0,159$
Doktor kontrolü kaçıranlar	17(%23,2)	25 (%35,2)	$p = 0,185$
Tanı öncesi Covid -19 öyküsü	0 (%0)	2 (%1,4)	$p = 0,361$
Tanı sonrası Covid -19	14(%19,1)	16 (%22,5)	$p = 0,628$

Pandemi öncesi ve pandemi sonrasında tanı alan gruplarda sabah tutukluğu süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı($p>0,05$). Pandemi öncesi tanı alanlar ile pandemi sonrası tanı alanların eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve bu fark oligoartiküler ve poliartiküler gruplardan kaynaklanmaktadır($p=0,021$). Hastaların ESH, CRP, RF ve Anti-CCP düzeylerinin ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). ANA pozitifliği her iki grupta benzerdi (

p>0,05) (Çizelge 4.4). RF ve Anti-CCP düzeyleri“negatif, düşük pozitif, yüksek pozitif” olarak 3 ayrı gruba kategorize edilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 4.4: Hastalık Özellikleri

	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	Sonuç
Sabah tutukluğu (30 dk/gün ve üzeri)	49(%67,1)	53(%74,6)	p = 0,614
Eklemler tutulumu			
Monoartrit	16(%21,9)	13(%18,3)	p = 0,021*
Oligoartrit	44(%60,2)	55(%77,4)	
Poliartrit	13(%17,8)	3(%4,2)	
ESH(mm/saat)	25,26 ± 20,6	22,13 ± 20,3	p = 0,308
CRP(mg/dl)	0,92 ± 1,5	1,2 ± 3,1	p = 0,599
RF(ıu/ml)	109,4 ± 290	75 ± 231	p = 0,143
Anti-CCP(u/ml)	110± 120,7	123,3 ± 135,8	p = 0.485
ANA pozitifliği	12(%16,4)	9(%12,6)	p = 0,522

*p<0,05 anlamlı istatistiksel fark

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabilen, eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1). Uzun yıllardan beri süregelen yoğun araştırmalara rağmen RA etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stresin rolleri araştırılmaktadır. RA oluşumunda enfeksiyöz ajanların rolü olduğu düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktive olmasına neden olarak genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA gelişimine yol açabilir. Bazı enfeksiyöz ajanlar etiyolojide suçlansa da vakaların kayda değer bir kısmını açıklayabildiğine dair epidemiyolojik kanıt yoktur (31,32). Son yıllarda RA ile periodontal enfeksiyon arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Özellikle periodontopatik bir bakteri olan Porphyromonas gingivalisin peptidleri sitrulinize eden peptidil-arginin deaminaz enzimine sahip olduğu gösterilmiştir.

Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkisi ile geliştiği düşünülen otoimmün bir hastalıktır (18). Genetik olarak yatkın konakçılarda birden fazla faktörün poliartiküler sinovit için tetiği çektiği ve sonrasında sürecin kendi kendini idame ettirdiği düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda Covid 19 pandemisi öncesinde yeni tanı alan RA hastaları ile Covid 19 pandemisi sonrasında yeni tanı alan RA hastaları ortalama yaş, menapoz yaşı, oks kullanımı, sigara içiciliği gibi demografik özellikler ve sabah tutukluğu, eklem tutulumu, crp, esh, rf, anti-ccp ve ana gibi klinik ve labaratuvar özellikleri açısından karşılaştırılmıştır.

Hastalık başlangıcı herhangi bir yaşta olabilmekle birlikte tanı anında hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (16). Çalışmamızda pandemi öncesi yeni RA tanısı alan grupta yaş ortalaması 51,3 yıl iken pandemi sonrası yeni RA tanısı alan grupta 49, 1 yıl olarak saptanmıştır.

Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş arttıkça cinsiyet farkı azalmaktadır. Geç başlangıçlı romatoid artritte kadın/erkek oranı 1.4 / 1 dir. Bizim çalışmamızda da epidemiyolojik çalışmalarda olduğu gibi hem pandemi öncesi grupta hem de pandemi sonrası grupta kadın erkek oranı 2.2/1 olarak saptanmıştır.

Oral kontraseptif kullanım oranı pandemi öncesi yeni RA tanısı alan grupta %16 pandemi sonrası yeni RA tanısı alan grupta %19,6 ($p = 0,636$), pandemi öncesi grubun ortalama menapoza girme yaşı 46,8 iken pandemi sonrası grupta 48,8($p = 0,191$) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastalık insidans ve prevelansında gözlenen bölgesel değişiklikler, aile ve ikizlerle ilgili araştırmalar RA’te genetik faktörlerin önemini yansıtmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde kardeşlerden birinde birisinde hastalık varsa diğerinde görülme riski % 20 -30 iken , bu oran çift yumurta ikizlerinde %5 olarak görülmüştür. Yine seropozitif hastalığı olan kişilerin birinci derece akrabalarında RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazla izlenmiştir. RA’li hastaların % 10’u RA’li birinci derceden akrabalara sahiptir(5).

Bizim çalışmamızda da hem pandemi öncesi tanı alan grupta hem de pandemi sonrası tanı alan grupta aile öyküsü benzer şekilde olup hastaların % 10 ila 20 sinin 1.derece yakınlarında RA öyküsü saptanmıştır(5).

RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri sigara içiciliğidir. İlişki belirgin olarak ağır içicilerde ve seropozitif hastalarda gözükmemektedir (27,28). Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir(27). Bu ilişki sigara içenlerde sitrulinize olmuşproteinlerin artmasıyla bağlantılıdır (29). Çalışmamızda pandemi öncesi yeni tanı alan RA hastalarında sigara içiciliği oranı %43,8, pandemi sonrası yeni tanı alan RA hastalarında sigara içiciliği oranı %52,1 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ding ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında daha önce sigara içenlerin ve halen sigara içenlerin daha yüksek RA riskine sahip olduğu bulunmuştur.Fazla kilolu ve obez bireylerde RA riski 1.27 kat artmıştır.Bu çalışma sonuca göre ABD’de RA insidansının yaklaşık %33’ü sigara ,aşırı VKİ ve düşük alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim saptadığımız sonuçlarda da VKİ değeri ortalaması pandemi öncesi tanı alan grupta 27,69 pandemi sonrası grupta ise 28,58 olarak bulunmuş ve anlamlı

istatistiksel fark saptanmamıştır.

RA genel olarak haftalar veya aylar içinde sinsi şekilde başlayan bir poliartrit olarak karşımıza çıksa da, akut monoartikuler veya oligoartikuler başlangıç da görülebilmektedir. Eklemde oluşan ödem ve inflamasyona bağlı gelişen ve bir saatten uzun süren sabah tutukluğu önemli bir bulgudur.

Eklem tutulumunun öncesinde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük veya yaygın kas- iskelet ağrıları gibi non spesifik semptomlar görülebilir (1). Pandemi öncesi yeni tanı alanlar ile pandemi sonrası yeni tanı alanların eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve bu fark oligoartiküler ve poliartiküler gruplardan kaynaklanmaktadır($p=0,021$). Tanı anında her iki grupta da en sık oligoartiküler tutulum izlenmiştir.

Çalışmamızda RF ve Anti-CCP düzeyleri arasında hem pandemi öncesi grupta hem de pandemi sonrası grupta yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Özellikle, kardiyovasküler(KV) komorbiditeler, RA hastalarında genel halktan 1,5 kat daha yaygındır(127).50 çalışmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde , KV hastalığı tüm ölümlerin %39'unu oluşturan önde gelen ölüm nedeniydi(127).RA hastaları, genel popülasyona göre %48 daha yüksek KV olay riski altındadır(126).Hipertansiyonun(HT), çeşitli çalışmalarda RA hastalarında KV hastalık için en güçlü risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplam 376 hasta ve 1.189 randevu değerlendirildi. COVID-19 pandemisi sırasında 376 hastadan 164'ü (%43,6) birden fazla randevuyu kaçırdı ve randevuya gelmeme oranı %17,2 oldu. Gözlem sırasında yüz yüze ziyaretler giderek arttı ve gelmeme giderek azaldı. Bizim çalışmamızda da pandemi öncesi grupta %23,2 pandemi sonrası grupta ise hastaların %35,2' si en az 1 randevu kaçırmıştı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastalar dosya sistemi üzerinden retrospektif taranmıştır ve tanı öncesi covid 19 öyküsü olan sadece 2 hasta saptanmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup daha güçlü bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

RA etiyolojisinde bazı enfeksiyöz ajanlar suçlansa da vakaların kayda değer bir kısmını açıklayabildiğine dair epidemiyolojik kanıt yoktur. Çalışmamızda biz de Covid -19 hastalığı ile RA ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda Covid -19 enfeksiyonu ile RA sıklığı ve kliniği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda pandemi sonrası yeni tanı alan RA hastalarından sadece 2(%1,4) tanesi Covid 19 geçirmişti ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RA tanısı aldıktan sonrasında ise pandemi öncesi grupta 14(%19,1), pandemi sonrası grupta ise 16(%22,5) hasta Covid-19 geçirmişti ve anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. 2 hasta Covid -19 dan vefat ettiği için çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda sabah tutukluğu, VKİ, DM ve HT varlığı, ESH ve CRP yüksekliği, RF ve Anti-CCP düzeyleri, ANA pozitifliği arasında gruplarda anlamlı bir fark izlenmemiştir. Pandemi öncesi yeni tanı alanlar ile pandemi sonrası yeni tanı alanların eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve bu fark oligoartiküler ve poliartiküler gruplardan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda yeni tanı kadın RA hastalarından pandemi öncesi grupta %16 pandemi sonrası grupta %19,6 oral kontraseptif kullanımı saptanmıştır.

Pandemi öncesi gruptaki hastalarda %43,8, pandemi sonrası grupta %52,1 oranında sigara içiciliği mevcuttu.

RA ve COVID-19 arasındaki ilişki ile ilgili birçok soru cevapsız kalıyor. RA etiyolojisinde yer alan çeşitli bireysel risk faktörleri ve COVID-19'un bu popülasyondaki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha fazla vakalar görüldükçe, bu yeni enfeksiyon covid 19 ve romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki hakkında daha fazla şey öğrenmeye devam edeceğiz.

7. ÖZET

Amaç: Romatoid artrit etiyolojisinde çeşitli infeksiyon ajanları da suçlanmış ancak kesin bir ilişki gösterilememiştir. Covid-19 pandemi döneminde yeni tanı alan romatoid artrit hastaları ile daha önce tanı alan hastaların sayısı, hastaneye başvuru sıklığı, başvuru anındaki klinik bulguları ve laboratuvar değerleri arasında farklılık olup olmadığı hakkında bilgi edinmek.

Gereç ve Yöntem: Hasta dosyaları taranarak mart 2019 ve mart 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Romatoloji Polikliniği, Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniği ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğine başvuran 3500 RA hastası içerisinde pandemi öncesi bir yıl içerisinde yeni tanı alan 73 RA hastası ve pandemi sonrası bir yıl içerisinde yeni tanı alan 71 RA hastası iki gruba ayrılarak çalışmaya alındı. Gruplar yaş, cinsiyet, menapoz yaşı, oks kullanımı, sigara içiciliği gibi RA etiyolojisinde suçlanan risk faktörleri ve eklem tutulumu, akut faz reaktanları, rf, anti-ccp, ana değerleri, covid 19 öyküsü gibi klinik ve laboratuvar özellikleri açısından dosya sistemi taranarak karşılaştırıldı. Yeni olgular telefonla aranarak hastane vizitleri, tedaviye uyum, eksik anamnez bilgileri ve Covid 19 öyküsü açısından sorgulandı.

Bulgular : Çalışmamızda pandemi öncesi yeni RA tanısı alan grupta yaş ortalaması 51,3 yıl , kadın/erkek oranı 2.2, ortalama menapoz yaşı 46,8 yıl , oks kullanımı %16 ,sigara içiciliği %43,8, aile öyküsü %10,9 , pandemi sonrası yeni RA tanısı alan grupta yaş ortalaması 49,1 yıl , kadın/erkek oranı 2.2, ortalama menapoz yaşı 48,8 yıl , oral kontraseptif kullanımı %19,6 ,sigara içiciliği %52,1, aile öyküsü %22,5 olarak bulundu ve anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. İki grubun karşılaştırmasında eritrosit sedimentasyon hızı, crp, rf, anti ccp düzeyleri ,ana pozitifliği ve sabah tutukluğu açısından anlamlı fark saptanmadı. Eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve bu fark oligoartiküler ve poliaritiküler gruplardan kaynaklanmaktadır(p=0,021).

Sonuç: Romatizmal hastalıkların tedavisinde ilaç uyumu ve düzenli doktor kontrolü çok önemlidir. Pandemi sürecince hastaların düzenli doktor vizitleri bozulmuştur. Romatoid Artrit ile Covid 19 arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. RA ve Covid-19 arasındaki ilişki ile ilgili birçok soru cevapsız kalmaktadır. RA etiyolojisinde yer alan çeşitli bireysel risk faktörleri ve Covid-19'un bu popölasyondaki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha fazla vakalar görüldükçe, bu yeni enfeksiyon covid- 19 ve romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki hakkında daha fazla şey öğrenmeye devam edeceğiz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, covid-19



8. ABSTRACT

Objective: Various infectious agents have also been implicated in the etiology of rheumatoid arthritis, but a definite relationship could not be demonstrated. To obtain information about whether there is a difference between the number of newly diagnosed rheumatoid arthritis patients and previously diagnosed patients, the frequency of admission to the hospital, clinical findings at the time of admission and laboratory values during the Covid-19 pandemic period.

Materials and Methods: Among the 3500 RA patients who applied to Akdeniz University Physical Medicine and Rehabilitation Rheumatology Polyclinic, Akdeniz University Internal Diseases Rheumatology Polyclinic and Antalya Training and Research Hospital Rheumatology Polyclinic between March 2019 and March 2021 by scanning patient files, newly diagnosed patients were diagnosed within one year before the pandemic. 73 RA patients and 71 newly diagnosed RA patients within one year after the pandemic were divided into two groups and included in the study. The groups were compared by scanning the file system in terms of risk factors accused in the etiology of RA such as age, gender, menopause age, ox use, smoking, and clinical and laboratory features such as joint involvement, acute phase reactants, rf, anti-ccp, main values, and covid 19 history. New cases were called by phone and questioned in terms of hospital visits, compliance with treatment, missing anamnesis information and Covid 19 history.

Results: In our study, in the group diagnosed with newly diagnosed RA before the pandemic, the mean age was 51.3, the female/male ratio was 2.2, the mean age at menopause was 46.8, ox use was 16%, smoking was 43.8%, family history was 10.9%, post-pandemic In the group diagnosed with new RA, the mean age was 49.1, the female/male ratio was 2.2, the mean age at menopause was 48.8, the use of oxtail was 19.6%, smoking 52.1%, family history 22.5%, and there was a significant statistical difference. not detected. In the comparison of the two groups, no significant difference was found in terms of erythrocyte sedimentation rate, crp, rf, anti ccp levels, main positivity and morning stiffness. A statistically significant difference was found between joint involvement and this difference was

due to the oligoarticular and polyarticular groups ($p=0.021$).

Conclusion: Medication compliance and regular doctor control are very important in the treatment of rheumatic diseases. During the pandemic, regular doctor visits of the patients were disrupted. No significant relationship was found between rheumatoid arthritis and Covid 19. Many questions remain unanswered about the relationship between RA and Covid-19. More studies are needed to understand the various individual risk factors involved in the etiology of RA and the long-term effects of Covid-19 in this population. As more cases are seen, we will continue to learn more about the relationship between this new infection, covid-19, and rheumatic diseases.

Key words: Rheumatoid arthritis, covid-19

9. KAYNAKLAR

1. Pincus T, Kavanough A, Sokka T: Benefit/risk of therapies for rheumatoid arthritis:underestimation of the ‘‘ side effects’’ or risks of RA leads to underestimation of the benefit/risk of therapies.Clin Exp Rheumatol 2004, 22(5) Suppl, 32:2-11.
2. Symmous DP:Epidemiology of rheumatoid arthritis:determinants of onset ,persistence and outcome.Best Pract Res Clinical Rheumatol 2002, 16:707-22.
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population based study. Arthritis Rheum 2005;52:722-732.
4. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2002;40:937–43.
5. Suzuki A ,Yamada R, Chang X et al: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4,are associated with rheumatoid arthritis.Nat Genet 2003, 34:395-402.
6. McGregor AJ,Snieder H,Rigby AS, et al:Characteriing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins.Arthritis Rheum.2000;43:30-7.
7. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:326-332.
8. Orozco G , Rueda B ,Martin J: Genetic basis of rheumatoid arthritis.J Rheumatol.Biomed Pharmacother 2006,60:656-62
9. Tuncer T, et al., Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. 2018.
10. Kacar C, et al., Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol, 2005. 24(3): p. 212-4.

11. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*, 2017 Jul;92(7):1129-1143.
12. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*, 2017;2017:7915340.
13. O'dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L, Ausiello D (Eds.). *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Co 2004; p.1644-54.
14. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 265-272
15. Bathon J, Tehlirian C. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, et al., eds. *Primer on the Rheumatic Dis-eases*. 13th ed. New York, NY: Springer; 2008: 114-121.
16. Cutolo, M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(5): p. 126.
17. Fresko İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:7-11
18. Lee DM, Weinblatt ME, Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 903-11.
19. Lawrence JS. Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis—nature or nurture? *Ann Rheum Dis*. 1970;29:357-379.
20. del Junco D, Luthra HS, Annegers JF, et al. The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-DR4 association. *Am J Epidemiol*. 1984;119:813-829.
21. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):141–153.
22. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43:30-37.
23. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy Shaun. Volume 2, seventh edition, United States: Elsevier Saunders 2005; 996-1042.
24. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. *An*

approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205-1213.

25. Khani-Hanjani A, Lacaille D, Horne C, Chalmers A, Hoar DI, Balshaw R, et al: Expression of QK/QR/RRRAA or DERAA motifs at the third hypervariable region of HLA-DRB1 and disease severity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 202, 29: 1358-65.
26. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006;35(3):169-74.
27. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis *Rheumatology (Oxford)* (2001) 40 (12): 1426-1427.
28. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al., Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(10): p. 1488-1492.
29. Padyukov L, Silva C, Stolt P, 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;50:3085-3092.
30. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.757-63.
31. Doria, A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(1): p. 1-4.
32. Wegner, N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al., Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(9): p. 2662-72.
33. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 131-42.

34. Firestein GS: Clinical features of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology seventh (7th) edition Philadelphia 2005: 996-1042
35. Bankhead C, Silman A, Barrett B, Scott D, Symmons D. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol.* 1996;23(12):2039-2042.
36. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1069-1074.
37. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L; EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1588-1594.
38. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol*, 2008. 35(6): p. 950-2.
39. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(23): p. 2205-2219.
40. Wislowska M. Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Przegl Lek*, 1996. 53 (10): p. 755-60.
41. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 35:301-306.
42. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 963-970.
43. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 2008. 118(11): p. 3537-45.
44. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 397-440.

45. Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 1992. 87(2): p. 183-9.
46. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13-22
47. Elliot JR, O'Dell J. Romatoid Artrit. Sterling G West MD. Çeviri ed: Şirinoğlu I. Romatolojinin Sırları. Nobel Tıp Kitabevleri 2005:117-128
48. Brasington RD. Rheumatoid arthritis and Other Synovial Disorders: Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MF, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Mosby, Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2011. p.829-838
49. Toyoma S, Tokunaga D, Fujiwara H, Oda R, Kobashi H, Okumura H, et al. Rheumatoid arthritis of hand: a five-year longitudinal analysis of clinical and radiographic findings. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):69-77.
50. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, 1998;27: p. S18-S24.
51. Renna R, Plantone F, Plantone D. Atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40(11):1925
52. Nomura A, Fujita Y, Haji Y, Yamaguchi M, Tomino T, Watanabe T, et al. Clinical images: Baker's cyst in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):774
53. Brooks F, Hariharan K. The rheumatoid forefoot. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013;6(4):320-7
54. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):65-72.
55. Turesson C, Matteson EL. Rheumatoid Arthritis and Other Syovial Disorders: Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Mosby, Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2011. P.839-848.
56. Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: is there a pattern predicting extraarticular manifestations? *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):853-863.
57. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(6):761-7.

58. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr opin Rheumatol* 2013, 25:360-366
59. Garcia Patos V. Rheumatoid Nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26(2): 100-7
60. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:69-80.
61. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. 50(6): p. 1740-1751.
62. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement, in *Rheumatology: Sixth Edition*. 2014, Elsevier Inc.
63. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med* 2010;31:451-478.
64. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340-346.
65. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological finding in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373-81.
66. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(2): 81-91.
67. Shimaya K, Kurihashi A, Masago R, Kasanuki H. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve incompetence. *International journal of cardiology*, 1999. 71(2): p. 181-183.
68. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2007. 21(5): p. 907-927.
69. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology*. 1999;38(6):499-503.
70. Turesson C, Englund P, Jacobsson LT, Sturfelt G, Truedsson L, Nennesmo

- I, et al. Increased endothelial expression of HLA-DQ and interleukin 1 alpha in extra-articular rheumatoid arthritis. Results from immunohistochemical studies of skeletal muscle. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1346-1354
71. Messina OD. Pathogenesis of secondary osteoporosis. XIX ILAR Congress of Rheumatology. Proceeding 1997:398-39.
 72. Ekdahl C, Broman, G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 35–40.
 73. Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 811-840
 74. Ergin, S. Romatoid Artritte Etyopatogenezi ve Patoloji, in Romatoloji, Y.P. Ataman Ş. Editor. 2012: Ankara. p. 457-468.
 75. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(6): p. 431-5.
 76. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987;13:545-568.
 77. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases. *Southern Medical Journal* 2005; 98: 185-191.
 78. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.
 79. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 196-201.
 80. Dubucquoi S, Solau- Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilia J, Goetz J, et al. Evaluation of anticitrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 145-9.
 81. Masson- Bessieere C, Segbag M, Girbal- Neuhauser E, Nogueira L, Vincent

C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis specific antilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha and beta chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166: 4177- 84. Bergline E, Panyukov I, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al: A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA- DRBI locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*: 2004; 6, R 303- 8.

82. Kroot E, Jong BD, Leeuwen MV. The prognostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2000. 43: p. 1831-1835.
83. Soderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 185-8.
84. Volanakis J. Acute-Phase Proteins in Rheumatic Disease. Koopmann WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology.*, in Lippincot Williams & Wilkins;. 2001. p. 504-35.
85. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1994. Elsevier.
86. Ballou S, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation. in *Kelley's Textbook of Rheumatology.*, E. Haris, Editor. 2005.
87. Hobbs K. Laboratory evaluation. in *Starling G West, R. Secrets.*, Editor. 2003: Philadelphia. p. 52.
88. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. 65(5): p. 595-600.
89. Farrant Jm, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis part 1: Synovitis. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 269-279.
90. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.

91. Klareskog L, Catrina A, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*, 2009. 373: p. 659-72.
92. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*, 2010. 62(9): p. 2569-2581.
93. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified diseases activity scores that include twenty eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38 (1): 44-8.
94. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission *Rheumatology*, Volume 51, Issue suppl_6, 1 December 2012, Pages vi16–vi20
95. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*, 2003.30(1): p. 167-78.
96. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23 year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1998. 41 (6): p. 1072-82.
97. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *Journal of rheumatology*, 1999. 26: p. 1681-5
98. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001. 44 p. 1736-43.
99. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000. Dec;43 (12): p. (12):2751-61.
100. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000. 39 (1): p. 24-9.
101. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA, et al. The predictive value of anti-cyclic

- citrullinated Peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003. 30: p. 1691-95.
102. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
 103. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:469-83.
 104. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885-906.
 105. Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27:1041-8.
 106. Kolarz G. Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 144-6.
 107. Gren MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:83-8.
 108. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13:343-70. 56
 109. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585-91.
 110. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(12): p. 1833-8.
 111. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol* 2007;34:696-705.
 112. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease- modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 964-75.
 113. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-46.

114. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 2006. 55(6): p. 864-872.
115. Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27
116. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977.
117. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 449-457.
118. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:465- 83.
119. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 163-77.
120. Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 461-469.
121. Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 437-447.
122. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four- month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheum* 2013; 65: 559-570.
123. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug; 56(Suppl 4): iv30–iv48.
124. Simmen BR, Bogoch ER, Goldhahn J. Surgery Insight: orthopedic treatment options in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 May;4(5):266-73
125. Shinohara M. Adaptations in motor unit behavior in elderly adults. *Current*

- aging science, 2011. 4(3): p. 200-208.
126. J.A. Avina-Zubieta *et al.* Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies *Ann Rheum Dis*(2012)
 127. L. Innala *et al.* Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study *Arthritis Res Ther*(2011)
 128. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
 129. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020; 20:382-8. doi:10.1056/NEJMoa2001017
 130. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; published online 3 February. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
 131. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;0. doi: 10.1136/svn-2020-000382.
 132. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China 7. Ling Mao; Huijuan Jin; Mengdie Wang; Yu Hu; Shengcai Chen; Quanwei He; Jiang Chang; Candong Hong; Yifan Zhou; David Wang; Xiaoping Miao; Yanan Li, MD, PhD; Bo Hu, MD, PhD
 133. Giacomelli et al., 2020; Ryan, 2020; Hopkins and Kumar, 2020
 134. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9 Mary Donoghue, Frank Hsieh, Elizabeth Baronas, Kevin Godbout, Michael Gosselin, Nancy Stagliano, Michael Donovan, Betty Woolf, Keith Robison, Raju Jeyaseelan, Roger E. Breitbart, Susan Acton
 135. . Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS : Tissue Distributi- on , Host – Virus Interaction , and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 995–998
 136. .Al-Obaidi ve diğerleri, 2018; Soung ve Klein, 2018).

137. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol.* 2004;78: 3398-406
138. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Carold-artal FJ1 DOI: 10.33588/rn.7009.2020179
139. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12. pii: E14.
140. How viruses infiltrate the central nervous system A. michalícov.1, k. bhíde3, m. bhíde1,3, a. kov.č1,2*
141. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10. pii: S0889- 1591(20)30465-7.
142. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS- Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8
143. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Neo Poyiadji, MD, Gassan Shahin, MD, Daniel Noujaim, MD, Michael Stone, MD, Suresh Patel, MD, Brent Griffith, MD
144. Acute necrotizing encephalopathy and myocarditis in a young patient with COVID-19 Ahmed Elkady, MSc, and Alejandro A. Rabinstein, MD *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e801.
doi:10.1212/NXI.0000000000000801
145. Wong PF, Craik S, Newman P, et al. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)* 2020; published online May 5. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0182>.
146. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; published online May 4. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>.
147. Li M, Wang M, Zhou Y, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19 : a single center , retrospective , observational study. *The Lancet.* 2020;19. Online ahead of print.

148. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020.
149. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May;382(20):e60.
150. Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, ZA., Zhang N. Et al. (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *RSNA Radiology*, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
151. Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., and Zhang W. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 395, 809-815, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
152. Cheng, ZJ., and Shan, J. (2020). 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Springer Infection*, 48, 155-163, <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
153. Chinazzi, M., Davis, JT., Ajelli, M., Gioannini, C., Litvinova, M., Merler S., et al. (2020). The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, doi: 10.1126/science.aba9757
154. Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., et al. (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295, 202-207, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
155. Chung, RYN., and Li, MM. (2020). Anti-Chinese sentiment during the 2019 – nCov outbreak. 395 (10225), 686-687, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30358-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30358-5)
156. Cui, J., Li, F. ve Shi, ZL. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17; <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
157. Farrington, CP., and Kanaan, MN. (2001). Estimation of the basic reproduction number for infectious diseases from age- stratified serological survey data. *Appl Statist*, 50 (3), 251-292.

158. Hopman, J., Allegranzi, B., and Mehtar, S. (2020). Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *Jama*, Published Online, doi:10.1001/jama.2020.4169
159. Huang, R., Xia, J., Chen, Y., Shan, C., and Wu, C. (2020). A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*, doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30147-X)
160. Jin, YH., Cai, L., Cheng, ZS., Cheng, H., Deng, T., Fan, YP., et al. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(4), doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
161. Li, X., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., Zhao, Q., Li, Y., and Chaillon, A. (2020). Transmission Dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol*, 92, 501-511, doi: 10.1002/jmv.25701
162. Liu, Y., Gayle, AA., Smith AW., and Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 1 (4), doi: 10.1093/jtm/taaa021
163. Mahase, E. (2020). China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMC*, 368, doi: 10.1136/bmj.m408
164. Morales, AJR., Ospina, JAC., Ocampo, EG., Pena, RV., Rivera, YH., Antezana, JPE., et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
165. Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, s., Liang, B., Li, L., et al. (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*.
166. Remuzzi, A. ve Remuzzi G. (2020). COVID-19 and Italy: what next? , Published Online, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627)
167. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
168. Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin R., et al. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*, doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

169. Touret, F., and Lamballerie, XD. (2020). Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*, 177, doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
170. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu M., et al. (2020). *Cell Research*, 30, 269-271, doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
171. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*, doi:10.1001/jama.2020.3786
172. Who, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 72
173. Who, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73
174. Wölfel, R., Corman, VM., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller MA. et al. (2020). Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>
175. Wu, D., Wu, T., Liu, Q., Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. *Journal Pre-Proof*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
176. Yu, P., Zhu, J., Zhang, Z., and Han, Y. (2020). A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *The Journal of Infectious Diseases*, doi: 10.1093/infdis/jiaa077
177. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
178. Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., and et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
179. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382 (8),727-733.
180. Ziff, AL., and Ziff, RM. (2020). Fractal kinetics of COVID-19 pandemic (with update 3/1/20). *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023820>
181. Zu, ZY., Jiang, MD., Xu, PP., Chen, W., Ni, QQ., Lu, GG., et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*.

182. Acharya, S., Diamond, M., Anwar, S., Glaser, A., Tyagi, P. (2020) Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *ID Cases*, 21:00867. 10.1016/j.idcr.2020.e00867.
183. Ackermann, M., Verleden, S., E., Kuehnel, M. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.*, 383(2):122–128. Agarwal, A., Invernizzi, A., Acquistapace, A. (2017). Analysis of retinochoroidal vasculature in human immunodeficiency virus infection using spectral-domain OCT angiography. *Ophthalmol Retina*, 1(6):545–554.
184. Bart, K., Chwalisz, M.D., Marc, J., Dinkin, M.D. (2020) Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. *J. Neuroophthalmol.*, doi: 10.1097/WNO.0000000000001046.
185. Bertoli, F., Veritti, D., Danese, C., Samassa, F., Sarao, V., Rassu, N.,...Lanzetta, P. (2020) Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol.*, doi: 10.1155/2020/4827304.
186. Bogoch, I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M.U.G., Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med*, 27: DOI:10.1093/jtm/taaa008/570.
187. Casagrande, M., Fitzek, A., Püschel, K., Aleshcheva, G., Schultheiss, H., P., Berneking, L., Spitzer, M., S., Schultheiss, M. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*, 28:721–5.
188. Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., Qin, Y. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*, 10.1111:14472.
189. Du Toit, A. (2020). Outbreak of a novel coronavirus. *Nat. Rev. Microbiol*, 18(123).
190. Gavriilaki, E., Brodsky, R., A. (2020). Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *British Journal of Haematology*, 189(6):227-230.
191. Insausti-García, A., Reche-Sainz, J.A., Ruiz-Arranz, C., López Vázquez, A., Ferro-Osuna, M. (2020) Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eu. J. Ophthalmol.*, doi: 10.1177/1120672120947591

- Invernizzi, A., Torre, A., Parrulli, S., Zicarelli, F., Schiuma, M., Colombo, V.,...Meroni, L. (2020). Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100550>.
192. Jee, Y. (2020). WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health*, 42:e2020013.
 193. Jung, F., Krüger-Genge, A., Franke, R., Hufert, F., Küpper, J.H. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 75(1):7-11.
 194. Karampelas, M., Dalamaga, M., Karampela, I. (2020) Does COVID-19 involve the retina? *Ophthalmol Ther.*, 1-3 <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00299-x>.
 195. Khavandi, S., Tabibzadeh, E., Naderan, M., Shoar, S. (2020). Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Contact Lens & Anterior Eye*, 43(3); 211-212.
 196. Landecho, M.F., Yuste, J.R., Gandara, E, Sunsundegui, P., Quiroga, J., Alcaide, A.B., Garcia-Layana, A. (2020) COVID-19 retinal microangiopathy as an invivo biomarker of systemic vascular disease. *J. Int. Med.*, <https://doi.org/10.1111/joim.13156>.
 197. Li, J., O., Lam, D., S., C., Chen, Y., Ting, D., S., W. (2020). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*, 104(3):297–298.
 198. Lu, C., W., Liu, X., F., Jia Z., F. (2020). “2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *The Lancet*, 395(10224);39.
 199. Lu, H., Stratton, C.W., Tang, Y.W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle.. *J. Med. Virol*, 92(4):401–402.
 200. Marchetti, M. (2020) COVID-19-driven endothelial damage: Complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann. Hematol.*, 99:1701–1705.
 201. Savastano, A., Crincoli, E., Savastano, M.C., Younis, S., Gambini, G., De Vico, U.,...Rizzo, S. (2020) Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *Journal. Clin. Med.*, 9(9):2895.
 202. Scalinci, S. Z., Trovato Battagliola, E. (2020). Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*, 20, e00774, <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774>.

203. Seah, I., Anderson, D. E., Kang, A., Wang, L., Rao, P., Young, B. E., Lye, D. C., Agrawal, R. (2020). Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*, 127(7), 977–979. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2020.03.026>–594.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25725>.
204. Senanayake, P., Drazba, J., Shadrach, K., Milsted, A., Rungger-Brandle, K., Nishiyama, K., Miura, S., I.,..., Hollyfield, J., G. (2007). Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(7):3301–3311.
205. Strain, W. D. ve Chaturvedi, N. (2002). Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(4):243–246.
206. Vavvas, D.G., Sarraf, D., Sadda, S.R., Elliott, D., Ehlers, J.P., Waheed, N.,...Miller J.B. (2020) Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. *Eye*, <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1084-9>.
207. Virgo, J., Mohamed, M. (2020) Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye*, 34:2352-2353.
208. Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., Wu, K. (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*, 138(5);575–578.
209. Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(6), 589 .
210. Zhang, Y.,Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W.,...Zhang S. (2020) Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, ;382(17):e38.
211. Alaeddini A, Yang K, Reddy C, Yu S. A probabilistic model for predicting the probability of no-show in hospital appointments. *Health Care Manage Sci* 2011;14(2):146–157.
212. Hallsworth M, Berry D, Sanders M, Sallis A, King D, Vlaev I, et al. Stating appointment costs in SMS reminders reduces missed hospital appointments: findings from two randomised controlled trials. *PLoS One* 2015;10(9):e0137306

213. Peng Y, Erdem E, Shi J, Masek C, Woodbridge P. Large-scale assessment of missed opportunity risks in a complex hospital setting. *Inform Health Soc Care* 2016;41(2):112–127.
214. Parikh A, Gupta K, Wilson AC, Fields K, Cosgrove NM, Kostis JB. The effectiveness of outpatient appointment reminder systems in reducing no-show rates. *Am J Med* 2010;123(6):542–548.
215. S.S. Socransky, A.D. Haffajee Dental biofilms: difficult therapeutic targets *Periodontol* 2000, 28 (2002), pp. 12-55
216. T. Maekawa, J.L. Krauss, T. Abe, *et al.* Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis *Cell Host Microbe*, 15 (6) (2014), pp. 768-778
217. A.D. Foey, S. Crean Macrophage subset sensitivity to endotoxin tolerisation by porphyromonas gingivalis *PloS One*, 8 (7) (2013), p. e67955
218. K.S. Kornman, C. Knobelmann, H.Y. Wang Is periodontitis genetic? the answer may be Yes! *J Mass Dent Soc*, 49 (3) (2000), pp. 26-30
219. M.D. Cantley, D.R. Haynes, V. Marino, *et al.* Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model *J Clin Periodontology*, 38 (6) (2011), pp. 532-541
220. J.T. Marchesan, E.A. Gerow, R. Schaff, *et al.* Porphyromonas gingivalis oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis *Arthritis Res Ther*, 15 (6) (2013), p. R186
221. G. Tosato, A.D. Steinberg, R.M. Blaese *et al* Defective EBV-specific suppressor T cell function in rheumatoid arthritis *N Engl J Med*, 305 (1981), pp. 1238-1243
222. C. Croia, B. Serafini, M. Bombardieri, *et al.* Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis*, 72 (2013), pp. 1559-1568

223. M. Mousavi-Jazi, L. Boström, C. Lövmärk, *et al.* Infrequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis *J Rheumatol*, 25 (1998), pp. 623-628
224. J.G. Saal, M. Krimmel, M. Steidle, *et al.* Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope *Arthritis Rheum*, 42 (1999), pp. 1485-1496
225. H.D. Stahl, B. Hubner, B. Seidl, *et al.* Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis *Ann Rheum Dis*, 59 (2000), pp. 342-346
226. T. Takeda, Y. Mizugaki, L. Matsubara, *et al.* Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum*, 43 (2000), pp. 1218-1225