



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞI TUTULUMU OLAN HASTALARDA
DEMOGRAFİK, SEROLOJİK, KLİNİK, RADYOLOJİK
PARAMETRELERİN VE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
KLİNİĞE VE MORTALİTEYE ETKİLERİNİN GERİYE
DÖNÜK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Fatih ŞAHİNER

Antalya, 2025



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞI TUTULUMU OLAN HASTALARDA
DEMOGRAFİK, SEROLOJİK, KLİNİK, RADYOLOJİK
PARAMETRELERİN VE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
KLİNİĞE VE MORTALİTEYE ETKİLERİNİN GERİYE
DÖNÜK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Fatih ŞAHİNER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. M. Ender TERZİOĞLU ve iç hastalıkları ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. İbrahim Taylan DÖRTYOL'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de her daim yanımda olan, varlığı ve sevgisiyle bana güç veren sevgili eşim Meltem BEYDİLLİ ŞAHİNER'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	V
Şekiller Dizini.....	IX
Tablolar Dizini.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	4
2.4 Patogenez.....	6
2.5 Romatoid Artritin Klinik Özellikleri.....	11
2.5.1 Eklem Bulguları.....	12
2.5.2 Eklem Dışı Bulgular.....	14
2.5.3 Laboratuvar ve Görüntüleme.....	17
2.6 Romatoid Artritin Akciğer Tutulumları.....	22
2.6.1 İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	22
2.6.2 Plevral Hastalık.....	28
2.6.3 Havayolu Obstrüksiyonu.....	30
2.6.4 Romatoid Akciğer Nodülleri.....	31
2.6.5 İlaç İlişkili Akciğer Toksisitesi.....	33
2.7 Sınıflandırma ve Ayırıcı Tanı.....	35
2.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	38

2.9 Tedavi.....	41
2.9.1 RA Tedavisi.....	41
2.9.2 RA-ILD Tedavisi.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1 Çalışma Grubu.....	58
3.2 İstatistiksel Analiz.....	60
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	82
6. ÖZET.....	92
7. ABSTRACT.....	95
8. KAYNAKLAR.....	98
9. AKADEMİK BEYAN.....	126
10. EKLER.....	127
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	
Ek 2. DAS28-ESR	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6MWT	6 Dakika Yürüme Testi
ABA	Abatasept
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACPA	Anti Sitrüline Peptid Otoantikoru
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AFR	Akut Faz Reaktanı
ANA	Anti Nükleer Antikor
AZA	Azatioprin
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BARI	Barisitinib
BDH/CTD	Bağ Doku Hastalığı/Connective Tissue Disease
bDMARD	Biyolojik DMARD
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CER	Sertolizumab
CRP	C-reaktif Protein
csDMARD	Konvansiyonel Sentetik DMARD
CYC	Siklofosfamid
D2T	Difficult to Treat
DAD	Diffüz Alveolar Hasar
DAS28	Disease Activity Score 28
DIP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	Karbonmonoksit Diffüzyon Testi
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGA	Değerlendirenin Global İyi Hali Ölçümü
EKO	Ekokardiyografi

ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETA	Etanersept
EULAR	European League Against Rheumatology
FLS	Fibroblast Benzeri Sinoviyositler
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GC	Glukokortikoid
GOL	Golimumab
Hb	Hemoglobin
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hidroksiklorokin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HRCT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
IL-6Ri	İnterlökin-6 Reseptör İnhibitörü
ILD	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
INF	İnfliksımab
IPF	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
IVIG	İntravenöz İmmünoglobulin
JAKi	Janus Kinaz İnhibitörü
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LEF	Leflunomid
LIP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MACE	Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olay
MBDA	Multi-biomarker Disease Activity
MKF	Metakarpofalangeal
MMF	Mikofenolik Asit
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	Metatarsofalangeal
MTX	Metotreksat

NIN	Nintedanib
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
NSIP	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OA	Osteoartrit
OP	Organize Pnömoni
PAAG	Posteroanterior Akciğer Grafisi
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PAD	Peptidilarginaz Deaminaz
PAS II	Patient Activity Scale II
PCP	<i>Pneumocystis carinii (jirovecii)</i> Pnömonisi
PFT	Pulmoner Fonksiyon Testleri
PGA	Hastanın Global İyiilik Hali Ölçümü
PIF	Proksimal İnterfalangeal
PIR	Pirfenidon
Pro-BNP	Pro-B-tipi Natriüretik Peptid
PsA	Psöriatik artrit
RA	Romatoid Artrit
RA-ILD	Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RAPID3	Routine Assessment of Patient Index Data 3
RF	Romatoid Faktör
RTX	Rituksimab
SAR	Sarilumab
SARD	Sistemik Otoimmün Romatolojik Hastalık
SDAI	Simple Disease Activity Index
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SSZ	Sülfasalazin
T2T	Treat-to-target
TCZ	Tosilizumab

TLC	Total Akciğer Kapasitesi
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TNFi	Tümör Nekroz Faktörü-alfa İnhibitörü
TOFA	Tofasitinib
tsDMARD	Targeted Synthetic DMARD
UIP	Olağan İnterstisyel Pnömoni
UPA	Upadasitinib
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil	Sayfa
2.1 RA patogenezi.....	9
2.2 RA-ILD patogenezi.....	10
2.3 El eklemlerindeki geç dönem RA deformiteleri.....	13
2.4 Rüptüre Baker kisti USG görüntüsü.....	14
2.5 PIF eklemlerinde periartiküler osteopeni ve yumuşak doku ödemi.....	20
2.6 MKF, PIF eklemlerinde ve ulnar stiloid proçeste, MTF eklemlerinde erozyonlar ve yumuşak doku değişiklikleri.....	20
2.7 Geç dönem RA hastasının el MRG görüntüsü.....	21
2.8 Erken ve geç RA’te MKF eklemının dorsal longitudinal USG görüntülemesi.....	21
2.9 İleri dönem UIP hastasının PA akciğer grafisi.....	26
2.10 RA-ILD örnek HRCT paternleri.....	27
2.11 ILD hastasında HRCT ile karşılaştırmalı akciğer USG görüntüsü.....	27
2.12 Fibrotik akciğer USG görüntüsü, B çizgi oluşum mekanizması.....	27
2.13 Hapsolmuş akciğer toraks BT görüntüsü.....	29
2.14 Romatoid nodül HRCT görüntüleri.....	32
2.15 2022 EULAR RA yönetimi kılavuzunda önerilen tedavi şeması.....	43
3.1 Çalışma grubu.....	59
4.1 HRCT tutulum paternine göre hastalık yaşı.....	70
4.2 HRCT tutulum oranlarına göre son kontrol FVC, tanı anı DLCO ve son kontrol DLCO değerleri.....	81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 İnterstisyel pnömonilerin sınıflandırması.....	23
2.2 RA hastalarında ilaç ilişkili akciğer tutulumları.....	35
2.3 ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri.....	36
2.4 RA-ILD klinik davranışına göre tedavi hedefleri ve izlem stratejisi....	51
2.5 2023 ACR/CHEST SARD-ILD tedavisi kılavuzundaki RA-ILD tedavi algoritması önerisi.....	57
2.6 2022’de İspanya romatoloji ve göğüs hastalıkları derneklerinin ortak hazırladığı kılavuzdaki tedavi algoritması önerisi.....	57
4.1 Yaş ve cinsiyet özellikleri.....	61
4.2 Exitus bilgileri.....	61
4.3 Sigara kullanımı.....	62
4.4 Serolojik durum.....	62
4.5 Hastalık yaşları.....	62
4.6 HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı.....	63
4.7 ILD tanı anında ve son kontrolde hastalık aktivitesi.....	64
4.8 ILD tanı anında ve son kontrolde FVC ve DLCO değerleri.....	65
4.9 Verilen tedaviler.....	66
4.10 RF pozitiflik durumuna göre HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı.....	67
4.11 ACPA pozitiflik durumuna göre HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı.....	67
4.12 HRCT tutulum paternine göre genel parametreler.....	69
4.13 HRCT tutulum paternine göre tanı anı ve son kontrol DAS28-ESR, FVC ve DLCO değerleri.....	71
4.14 HRCT tutulum paternine göre verilen tedaviler.....	72
4.15 Exitus durumuna göre genel parametreler.....	73
4.16 Exitus durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC-DLCO değerleri ve tedaviler.....	74

4.17	Sigara kullanımına göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri.....	76
4.18	RF pozitiflik durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri.....	77
4.19	ACPA pozitiflik durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri.....	78
4.20	Tanı anı DAS28-ESR'ye göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri.....	79
4.21	HRCT tutulum oranlarına göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri.....	80



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), kas-iskelet sisteminde destrüksiyona ve akciğer başta olmak üzere çeşitli diğer organlarda disfonksiyona yol açabilen; bireysel olarak yaşam kalitesinde belirgin azalma ve engelliliğe, toplumsal olarak iş gücünde azalma ve yüksek tıbbi maliyetlere neden olan; kronik, progresif, sistemik bir inflamatuvar bozukluktur. Epidemiyolojik araştırmalara göre toplumda sınıflandırılan en sık bağ doku hastalığı (BDH) çeşididir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup genetik ve çevresel faktörlerin birleşmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (1–3). RA'in ciddi eklem ağrıları ve destrüksiyonları ve multisistem tutulumları ile giden kronik bir hastalık bir hastalık olmasının yanı sıra yaşam ömrünü 5 ila 10 yıl arasında kısalttığı gösterilmiştir (4). Akciğer, en sık ekstraartiküler tutulum organı olup; kardiyovasküler hastalık, enfeksiyonlar ve böbrek tutulumu ile birlikte morbidite ve mortalite artışının en önemli sebeplerindendir (5).

RA'te akciğer tutulumu genellikle eklem belirtilerini takiben meydana gelir ancak pulmoner belirtiler bazen eklem semptomlarından önce ortaya çıkabilir. Klinik olarak RA akciğerin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Bunlar arasında; parankim (interstisyel akciğer hastalığı veya romatoid nodüller olarak ortaya çıkabilir), plevra (plevral iltihap ve/veya efüzyonlara neden olabilir), küçük ve büyük hava yolları (krikoaritenoitit, obstrüktif veya folliküler bronşiolit, bronşiektazi) ve akciğer damarları (vaskülit ve pulmoner hipertansiyon) bulunabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD, RA-ILD), RA'in akciğer tutulumları içinde morbidite ve mortaliteyi en çok arttıran hastalıktır (6).

Çalışmamızın amaçları; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniği'nde takip edilen RA hastalarında interstisyel akciğer tutulumunun sıklığını, klinik ve serolojik olarak özelliklerini belirlemek, sigara ve olası komorbid hastalıklarla ilişkisini saptamak, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde (HRCT) fenotipik özellikleri tanımlamak, HRCT fenotipinin ve kullanılan immünsüpresif ilaçların kliniğe ve tedavi kararlarına etkisini incelemek, literatüre yeni girmeye başlayan antifibrotik ilaç

tedavilerinin RA-ILD hastalarındaki kullanılma sıklığını saptamak ve sonuç olarak yüksek morbidite ve mortalite oranları ile sonuçlanan RA-ILD hastalığının tanı ve tedavisine olan klinik yaklaşımları tespit etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Romatoid artrit; nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır ve öncelikle sinovyal eklemleri etkiler. Artrit, genellikle simetrik periferik poliartrit olarak ortaya çıkar ve kontrol altına alınmazsa kıkırdak ve kemik erozyonuna bağlı olarak eklemlerin destrüksiyonuna ve eklem deformitelerine yol açar. Tedavi edilmediğinde; fiziksel işlev kaybı, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememeye ve iş gücünü sürdürmede zorluklara yol açar. Kontrolsüz inflamasyon; kardiyovasküler hastalıklar, akciğer tutulumu, osteoporoz ve bazı kanser türleri (örneğin lenfoma) gibi riskleri de arttırabilir (7).

İnterstisyel akciğer hastalığı, romatoid akciğer hastalığının en sık görülen çeşididir ancak tek bir patolojik tanı olmaktan çok uzaktır. “İnterstisyel” kelimesi her ne kadar hastalığın akciğerin interstisyum bölgesini (alveolar epitel, pulmoner kapiller epitel, bazal membran, perivasküler ve perilenfatik dokular) etkilediğini ifade etse de hastalık çoğunlukla alveol ve hava yolu mimarisinin kapsamlı değişimi ile ilişkilidir. Çeşitli klinik, radyolojik, patolojik tutulumlar hastalığın gelişimini, tedavi yanıtını ve prognozu oldukça farklı senaryolar ile etkilemektedir (8,9). Bu çeşitlilik tanı ve tedavi olanaklarının hasta özelinde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2.2 Epidemiyoloji

RA’nın dünya çapındaki prevalansını tahmin etmek için yapılan “The Global Burden of Disease 2010 Study” çalışmasında prevalans %0,24 olarak saptanmıştır (1). Hastalığın tipik olarak ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görüldüğü bilinmekte olup bu ülkelerin nüfusunun %0,5-1’ini etkilediği tahmin edilmektedir (2,3). 2004 ve 2005’te İzmir ve Antalya’da yapılan iki çalışmaya göre Türkiye’de hastalığın prevalansı %0,5’ten daha az olarak bulunmuştur. Bu oran diğer Akdeniz ülkelerinden bildirilen oranlarla benzer olarak değerlendirilmiştir (10,11). Son olarak 2023’teki 23. Ulusal Romatoloji Kongresi’nde yayımlanan bir poster

çalışmasında prevalans 2018'de %0,4, 2019'da %0,45; insidans 2018'de %0,069, 2019'da %0,062 olarak bildirilmiştir (12).

Bazı Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ülkelerinde yapılan prevalans çalışmaları da toplandığında RA'in erkeklere göre kadınlarda 3-5 kat daha sık görüldüğü, insidansın 8. dekada kadar yaş ile birlikte arttığı ve hastaların %80'inin 35-50 yaş arasında olduğu gözlenmiştir (13).

RA-ILD çoğunlukla asemptomatik olduğu için bildirilen sıklıklar araştırmanın tasarımına göre değişiklik göstermektedir. 2019'da ABD'de yayımlanan veri tabanı araştırmasında prevalans yüz binde 3,2-6, insidans yüz binde 2,7-3,8 olarak hesaplanmıştır (14). Bazı çalışmalarda tüm RA hastaları arasında klinik olarak önemli RA-ILD oranı %10-15 arasında saptanmıştır (15-18). 1997'de yayımlanan bir çalışmada pulmoner fonksiyon testleri (PFT), posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) taramaları ile takip edilen 36 erken dönem RA (<2 senedir eklem semptomları) hastasının %58'inde (21 hasta)ILD ile uyumlu anormal bulgu saptanmıştır. Dikkat çekici nokta ise hastaların %14'ünün ILD kliniği mevcut iken %44'ünün asemptomatik olmasıdır (19). Başka bir çalışmada hastalar pulmoner semptom veya PFT'nden bağımsız olarak HRCT ile taranmış, İPF ile uyumlu bulgular yaklaşık yüzde 20 saptanmıştır (20). Japonya'da yayımlanan 81 uzun dönem RA hastası içeren otopsi çalışmasında ILD oranı %35, ILD sekonder respiratuar nedenlerle ölüm oranı %7 olarak hesaplanmıştır (21).

2.3 Risk Faktörleri ve Etiyoloji

RA gelişmesiyle ve hastalığın şiddetli olmasıyla ilgili en önemli risk faktörlerinin genetik yatkınlığın yanı sıra sigara ve düşük sosyoekonomik düzey olduğu bulunmuştur. Aile geçmişi pozitif olan kişilerde RA riskinin yaklaşık 3-5 kat artması, ikizler arasındaki uyumluluk oranları, genetik faktörlerin patogeneizde rol oynadığını göstermektedir. RA'in kalıtım oranı tartışmalıdır ve şu anda seropozitif hastalık için %40-65 olarak tahmin edilmektedir ancak seronegatif RA için tahmin edilen oran daha düşüktür (yaklaşık %20) (22-24).

Orta yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey; Avusturalya, Batı Avrupa, Kuzey Amerika kökenli olmak en önemli demografik risk faktörleridir. Pik insidans 65-80 yaşları arasında görülür ve kadınlarda insidans erkeklerin 2 katıdır (3). Erkeklerde subkutanöz nodüller ve ILD gibi ekstraartiküler tutulumların görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır (25).

Sigara içicisi olmak, düşük kaliteli diyet, obezite ve sedanter yaşam RA riskini arttırır. Bu risk artışının, deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişiklikler nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir (26). 2015'te yayımlanan 11 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan bireyler ile karşılaştırıldığında VKİ 30'un üzerinde olan bireylerde %30, 25-29,9 arasında olan bireylerde %15 risk artışı raporlanmıştır (27). RA için diğer risk faktörleri arasında özellikle oral mukoza ve akciğerde kronik mukozal inflamasyon, mikrobiyal disbiyozis, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, organik/inorganik toz maruziyeti ve psikolojik stres bulunur (28-34).

Sigara içiciliği RA ve RA-ILD için, bilinen en önemli çevresel risk faktörüdür (35). Sigara ile RA arasındaki doza bağımlı ilişki, seropozitif RA ile daha yakından bağlantılıdır ve paylaşılan epitop alellerinin varlığıyla etkileşime girer (36,37). Sigara ile birlikte akciğerde sitrülasyonun indüksiyonu, sigaraya sekonder kronik akciğer hastalığı olan ve RA olmayan bireylerde RA otoantikorlarının görülmesi, uzun süreli sigara içiciliğini takiben sigarayı bırakma sonrasında RA riskinin azalması RA ve sigara arasındaki bağlantının diğer kanıtlarıdır (34,38,39). 336 RA hastası içeren bir çalışmada, 25 paket yılı üzerinde sigara öyküsü olan hastalarda radyolojik olarak ILD bulgusu görülme ihtimalinin 3,76 kat daha yüksek saptandığı raporlanmıştır (40). Sigara dışındaki RA-ILD risk faktörleri arasında; ciddi RA, yüksek c-reaktif protein (CRP), erkek cinsiyet, yaşlılık, obezite, ciddi ekstraartiküler hastalık, ince partiküllü maddeye maruz kalma sayılabilir (41-46). Yüksek titreli romatoid faktör (RF) ve antisitrüline peptid otoantikoru (ACPA, özellikle Hsp90 subtipi) pozitifliği ILD gelişimi için risk oluşturur ve hastalığın gelişimini öngörebilir (42,47,48).

2.4 Patogenez

Genler ve çevrenin kompleks etkileşimi sonucu bozulan immün toleransın neden olduğu karakteristik simetrik sinovyal inflamasyon olarak tanımlanabilse de RA, tek veya birkaç sebebi olan tek bir hastalık olmaktan çok uzaktır (49). RA'e duyarlılık en çok majör histokompatibilite kompleksindeki (MHC) genlere bağlıdır. Ek olarak sitokin promotörleri, T hücreleri sinyal genleri ve 100'den fazla gen hastalığın duyarlılığına ve şiddetine katkıda bulunur (50). Anormal DNA, düzensiz histon örüntüleri veya mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik etkiler de proinflamatuvar gen ekspresyonunu arttırarak hastalığa katkıda bulunabilir (51).

İnsan lökosit antijeni (HLA)-DRB1 geni patogeneizde en önemli genetik faktör olarak bilinmektedir. HLA-DRB1 zincirinde 70-74. pozisyonlarda korunan bir amino asit dizisi, "paylaşılan epitop" olarak adlandırılır, RA ile ilişkilendirilen HLA-DR alelleri arasında paylaşılır. Paylaşılan epitop varlığı self reaktif antikorların [sitrüline peptitlere karşı gelişen otoantikorlar (ACPA/anti-CCP) ve immünoglobulin G (RF)] üretimi ve RA gelişimi ile yüksek oranda ilişkilidir (52). Daha ileri çalışmalar, HLA-DRB1 bölgesinde RA riskini ve hastalık seyrini daha iyi tahmin edebilen 11, 71 ve 74. amino asit pozisyonlarına dayanan 16 adet HLA-DRB1 haplotipi tanımlamıştır (53).

Çevrenin etkisi ile ilgili olası bir mekanizma, hava yolu gibi mukozal yüzeylerdeki doğuştan gelen bağışıklık sisteminin rekürren aktivasyonudur. Bir noktadan sonra klinik olarak aşıkâr hastalık ortaya çıkana kadar bu süreç yıllarca tekrarlanabilir. Buna örnek olarak sigaranın alveolar makrofajlarda peptidilarginaz deaminaz 2 (PAD) ekspresyonuna neden olması gösterilebilir (54). PAD enzimleri (Makrofajlar izoformu PAD2, lökosit izoformu PAD4) hava yolunda arjininden sitrülün dönüşümü yaparak neoantijenler oluşturur. Sitrülenmenin artışı RA'e özgü değildir, herhangi bir çevresel strese gelişebilir. RA'e özgü olan, sitrüline neoepitoplara karşı immünreaktivite ve ACPA'ların üretimidir. Oral ve intestinal mukoza da ACPA üretimine katkıda bulunur. Periodontal hastalıkta oral mukozada bulunan *Porphyromonas gingivalis*, PAD enzimleri üretir ve ağızda sitrüline peptitleri arttırır (55). İntestinal mukozada bulunan *Prevotella* türlerinin erken RA hastalarında daha baskın olduğu gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyotanın

patogeneze etkisi tam olarak açıklanamamış olsa da artrit olasılığını ve ciddiyetini etkilediği açıktır (56,57).

RA’te rol oynayan sitriline protein örnekleri arasında her biri modifiye edilmemiş proteinlerden daha etkili bir şekilde immün yanıtı uyaran fibrinojen, fibronektin, vimentin, enolaz, histonlar ve tip 2 kollajen sayılabilir. Başlatıcı otoantijenler hastadan hastaya, eklemden ekleme hatta aynı hastada erken hastalıktan geç hastalığa kadar değişebilir (58,59). Sitrülinasyon dışında inflamatuvar artrit gelişimine neden olabilecek neoepitoplar oluşturan diğer mekanizmalar; karbamilasyon (Lizin’den homositrülin oluşumuna neden olan posttranslasyonel modifikasyondur, ACPA negatif hastaların %30’unda anti-karbillenmiş protein antikorları görülür.) ve malondialdehit-asetaldehit eklentileridir (60–62).

Klinik bulgular gelişmeden önce immün anormalliklerin gözlenebildiği periyoda “Pre-RA” veya “preklinik RA” adı verilir. ACPA ve RF gibi antikorlar klinik artrit 10 yıldan daha uzun süre önce saptanabilir (63). Bu antikorlar değiştirilmiş peptitlere karşı geliştiği için gerçek otoantikorlar değildir ve bu nedenle RA’in tek nedeni olamazlar. Sadece sinovitin başlamasına ve alevlenmesine katkıda bulunabilirler. Gerçek otoimmünite ve hastalık gelişimi muhtemelen epitop yayılması sonrasında ortaya çıkar (64).

Pre-RA aşamasında görülen sinovyal biyopsiler normaldir (65). Bu durum klinik olarak aşıkâr sinovyal inflamasyon gelişimi için “second hit (ikinci vuruş)” hipotezini doğrulamaktadır. Fare modellerinde immün komplekslerin, sinovyal doğal bağışıklık hücreleri -özellikle mast hücreleri- ile etkileşime girmesi ile artrit tetiklendiği gösterilmiştir (66). Vasküler geçirgenlikteki artış; kompleman fiksasyonu, immün sistem hücrelerinin toplanması ve inflamasyonun tetiklenmesi amacıyla inflamasyon bölgesine giden immün komplekslerin eklemlere erişimini kolaylaştırır. RA tutulumu olan eklemlerde immün komplekslerin birikmesi, muhtemelen insanlarda da eklem inflamasyonunun başlamasında ve devamında sorumludur (67). İnflamatuvar süreç tamamen yerleştiğinde sinovyum bir lokal invaziv malignite gibi kıkırdağa ve kemiğe organize olur. Romatoid sinovyumdaki fibroblast benzeri sinovyositler (FLS) eklemden ekleme göç edebilir ve simetrik

diffüz tutulumun muhtemel sebebidir (68). RA’te etkilenen eklemlerin dağılımı ve hedefe yönelik ajanlara verilen yanıtlardaki çeşitliliğinin nedeni, FLS’in her lokasyonda farklı bir biyolojik yapı içermesi ve sonuç olarak gen ekspresyonu ve DNA metilasyonunda ekleme özgü değişikliklerin oluşması olabilir (69).

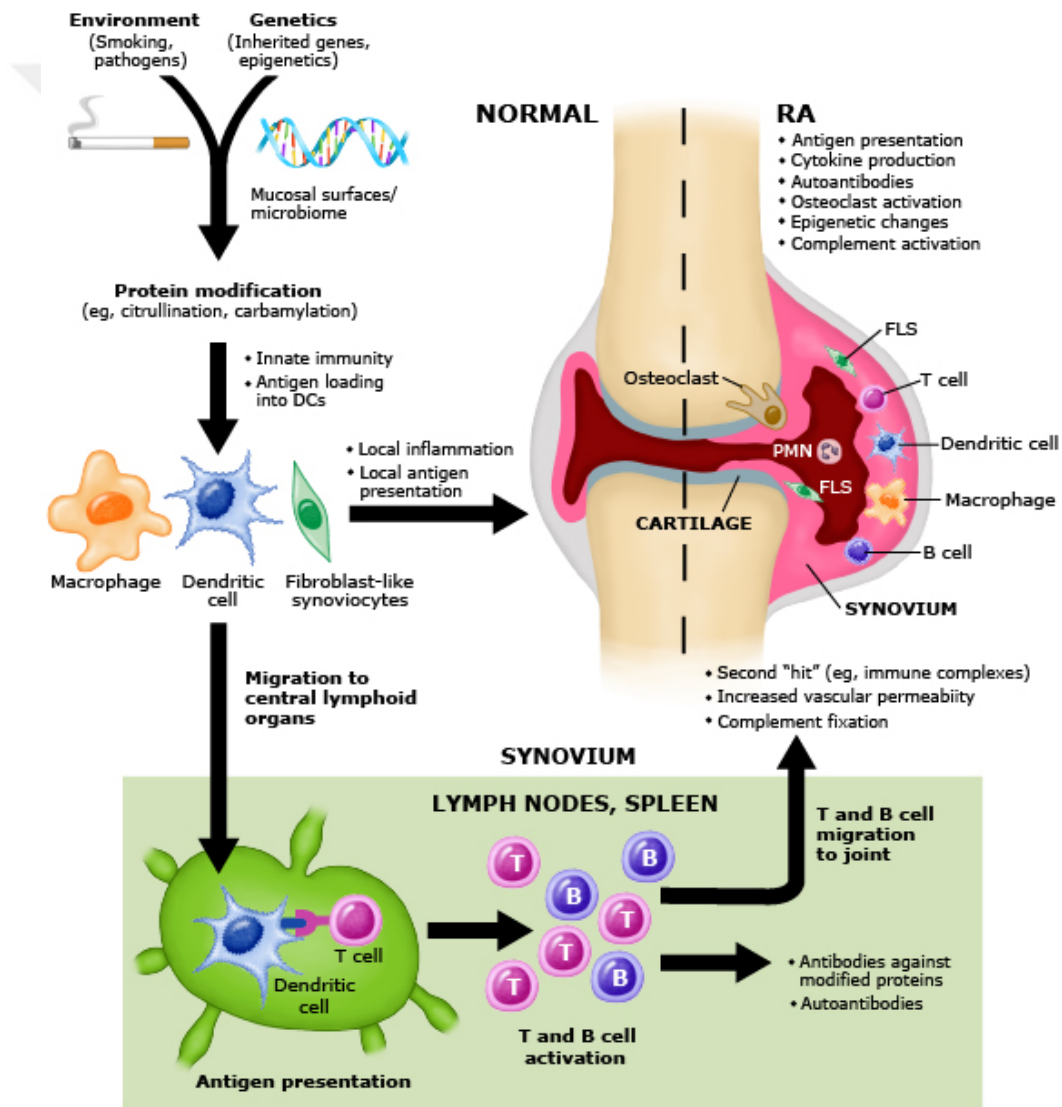
Doğal bağışıklığın aktivasyonu ve protein sitrülasyonu RA başlangıcındaki en önemli aşamalar olsa da inflamasyonun sürdürülmesinde kazanılmış bağışıklık daha önemli rol oynar. T hücreleri [çoğu CD4+ (özellikle Th1 ve Th17) olmak üzere] RA sinoviasının %50’den fazlasını, B hücreleri ve plazma hücreleri ise %5’ten azını oluşturur. RA sinoviasındaki T lenfositleri; HLA-DR, DQ ve DP antijenlerinin yüksek düzeyde ekspresyonu ile aktive olmuş bir yüzey fenotipi gösterir (70).

Antijen aracılı T hücre aktivasyonunda önemli bir adım olan kostimülasyon, RA’teki eklem inflamasyonunun patogenezinde de önemli rol oynar (71). Kostimülatör moleküller romatoid dokuda fazla miktarda bulunur ve bu nedenle spesifik bir otoantijen olmadan da T hücre aktivasyonu gerçekleşebilir, bu da T hücre çoğalma döngüleri oluşturarak otoimmüniteyi güçlendirir (72). B7 (CD80/CD86) bağlayıcı molekül olan abatasept [ABA, CTLA-4-Ig (Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4)], patogenezdaki bir kostimülasyon yolağını inhibe etmek için tasarlanmıştır ve RF ve/veya ACPA pozitif hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür (73).

B hücreleri, patojenik antikor (RF, ACPA gibi) üretimine ek olarak antijen sunan hücre işlevi ile T hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonu yoluyla inflamasyona katkı sağlar. İnflame eklemdaki yoğun sitokin ortamı (öz. IL-10, IL-6, BlyS) spesifik bir antijenin yokluğunda bile B hücre aktivasyonuna ve diferansiasyonuna neden olabilir (74,75). B hücrelerinin patogenezdaki önemine dair ek kanıt olarak anti CD20 antikor rituksimab (RTX) kullanımı sonucunda B hücresi tükenmesinin hastalık aktivitesinde azalmaya neden olması gösterilebilir.

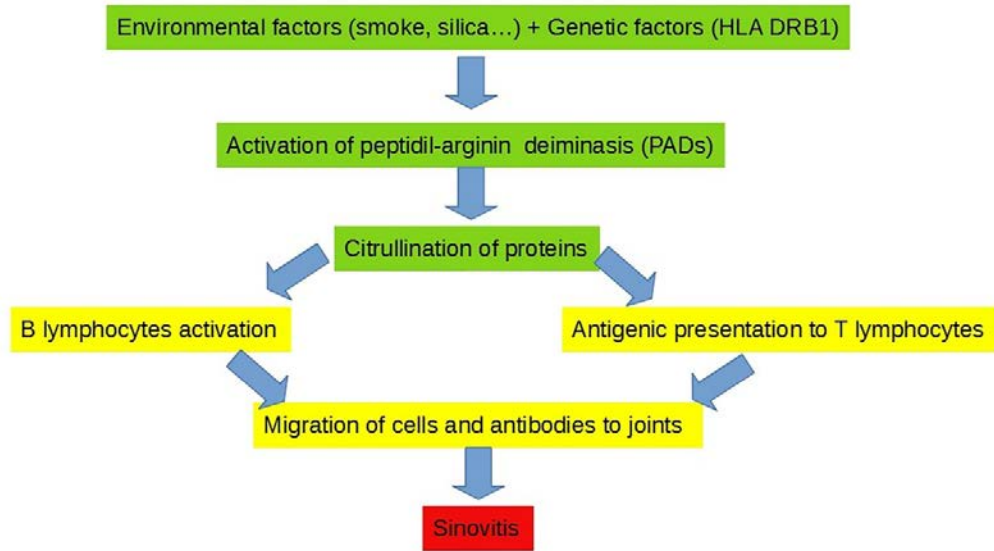
Tümör nekroz faktörü (TNF), hastaların çoğunda patogeneзде önemli bir sitokindir. Antijen sunan hücreler tarafından GM-CSF üretimini başlatır, T hücrelerinin çoğalmasını artırır, B hücrelerinin çoğalmasını ve diferansiasyonunu artırır, endotel üzerinde yapışma moleküllerinin ekspresyonunu başlatır, sinovyal

hücreler tarafından matriks metalloproteinazların (MMP) ve prostaglandinlerin ekspresyonunu oluşturur ve Treg hücelere müdahale edebilir (76). Tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü (TNFi) ilaçlar, en başta bu yollar olmak üzere birçok yolk üzerinden hastalık aktivitesini azaltabilir. Patogeneizde etkili diğerk bazı sitokinler IL-1, IL-18, IL-33, IL-17, IL-6 olarak sayılabilir. Ayrıca RA patogenezinde rol oynayan sitokinlerin çoğı Janus kinazları (JAK) aracılığıyla sinyal verir. JAK inhibitörü (JAKi) ilaçlar yine sitokin inhibisyonu yoluyla hastalık aktivitesini baskılayabilir (77–80). RA patogenezinin bir özeti Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. RA patogenezi (81)

RA hastalarında ILD gelişimine risk oluşturan faktörler, hangi yollar üzerinden ILD geliştiği, tedavide özellikle hangi mekanizmaların hedeflenebileceği tam olarak anlaşılamamıştır. Bir hipoteze göre genetik mutasyonların (örn. HLA-DRB1, MUC5B varyantı) yarattığı yatkınlığın üzerine çevresel maruziyetlerin (örn. sigara, silikon veya diğer alerjenler) eklenmesinin; alveolar peptit ve proteinlerin anormal sitrillenmesine, T ve B lenfosit aktivasyonuna ve sonuç olarak ACPA ve immün kompleks oluşumuna neden olduğu ve nihayetinde periferik artriti tetiklediği düşünülmektedir (Şekil 2.2). Başka bir hipotez ise tam tersi eklemlerde sitriline peptitlere karşı gelişen immün yanıtın çapraz reaksiyon yolu ile akciğerlere kaydığı ve interstisyel inflamasyona ve sonuç olarak da büyük olasılıkla nonspesifik interstisyel pnömoniye (NSIP) neden olduğu şeklindedir (82,83).



Şekil 2.2. RA-ILD patogenezi (84)

2006’da ülkemizde ve 2012’de Kore’de yayımlanan iki çalışmada ACPA ile romatoid akciğer hastalığı arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamış ancak 2014’te yapılan bir metaanalizde ACPA’nun RA ilişkili akciğer hastalığıyla -özellikle ILD ile- yüksek ilişkili olduğu sonucu çıkmıştır (85–87). Son olarak 2019’da yayımlanan 2030 hasta içeren bir çalışmada yüksek-orta-düşük-negatif ACPA titrelerinde ILD oranları sırasıyla %10,3-%8,82-%4,92-%1,9 olarak bulunmuştur (88). Sonuç olarak birkaç çelişkili bulgu olsa da RA hastalarında ILD gelişiminde ACPA’nun önemli rol oynadığı görüşü ağır basmaktadır.

MUC5B geni, havayolu mukusundaki temel makromolekül olan müsin kodlar ve temel olarak hava yolu temizliği ve bakteriyel konak savunması ile ilişkilidir (89). Bu gende gelişen rs35705950 adı verilen promoter polimorfizminin familial interstisyel pnömoni ve İPF ile ilişkili olduğu bulunmuştur (90). Bu varyantın özellikle olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterninde RA-ILD gelişiminde önemli olduğu gözükmemektedir. Varyantın sistemik skleroz ve inflamatuvar miyozite sekonder diğer bağ doku hastalığı ILD (CTD-ILD) hastalarında saptanmaması fibrozis ile ilişkisini güçlendirmektedir (91). Ancak ILD gelişimine neden olan mekanizma henüz tam olarak açığa çıkmamıştır. 2019'da Peljto ve ark. tarafından yapılan sağkalım çalışması MUC5B promoter polimorfizminin daha iyi bir sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92). Ek olarak 2019'daki bir çalışma MUC5B promoter varyantının bir genomik marker olarak henüz tanı konmamış pulmoner fibrozisi öngörebileceği ve erken tanıda kullanılabileceği konusunda umut vermiştir (93). Araştırmaların HLA üzerine yoğunlaştığı dönemlerde yapılan çalışmaların sonucunda bazı HLA varyantlarının RA-ILD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında HLA-B54, HLADQB1*0601, HLA-B40, HLA-DR4 sayılabilir (94–97). RA-ILD patogenezi ile ilişkili olarak IL-18 yüksekliği, MMP-7, pulmoner ve aktivasyon düzenleyici kemokin (PARC), sürfaktan protein-D (SP-D), PPFIBP2 genindeki nükleotid polimorfizmleri ve aşırı telomeraz mutasyonları da tanımlanmıştır (98–101).

2.5 Romatoid Artritin Klinik Özellikleri

RA; tipik olarak uzun süre içerisinde gelişen, simetrik, poliartiküler, küçük eklem tutulumu ile prezente olur. Nadiren akut başlangıçlı, aralıklı semptomlar şeklinde veya monoartiküler hastalık şeklinde görülebilir. Eklem tutulumları dışında; yaygın miyalji, yorgunluk, düşük dereceli ateş, kilo kaybı, depresyon, cilt tutulumu, göz tutulumu, akciğer hastalıkları, kardiyak tutulumlar, damar tutulumları, böbrek tutulumu, nörolojik tutulum, hematolojik anormallikler yapabilmektedir (7).

2.5.1 Eklem Bulguları

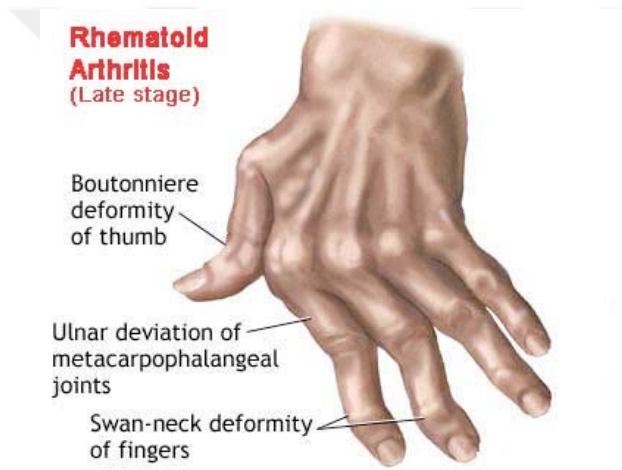
Hastalığın tipik başlangıcı genellikle sinsidir; yaygın ağrı, küçük eklemlerde sabah tutukluğu, birçok eklemden artralji/artrit ile prezente olur. Tipik olarak metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), birinci interfalangeal, el bileği, metatarsofalangeal (MTF) eklemlerinde artrit ile hastalık başlar. Etkilenebilecek diğer sinovyal eklemler; dirsek, omuz, ayak bileği ve dizlerdir. Eklemlerin simetrik tutulumu karakteristik bir özelliktir ancak hastalığın erken dönemlerinde belirgin olmayabilir. Hastalığın başlangıcındaki asimetrik tutulum baskın uzvun daha fazla kullanılmasıyla ilgili olabilir (7,102,103).

Bazı hastalarda RA başlangıcı epizodiktir, bir veya birkaç eklem bölgesi saatlerce veya günlerce etkilenir ve günlerce hatta aylarca süren asemptomatik süreç olabilir. Bu tarz tutulumu “palindromik romatizma” adı verilir. Takiplerde hastaların çoğu RA olarak, bazıları diğer otoimmün hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. RA ilişkili otoantikorların bulunması RA tanısını öngördürebilir (104).

Artritin en temel göstergeleri; ağrı ve lokal hassasiyet, ödem, hareket kısıtlılığı, eritem, sıcaklık artışı ve bir saatten uzun süren sabah tutukluğudur. Eritem ve sıcaklık artışı RA’ın belirgin özelliklerinden değildir. Ödem, sinovyal hipertrofi veya eklem efüzyonundan kaynaklanabilir. Sinovyal hipertrofi, fizik muayenede palpasyonla “sünger” veya “bataklık” bulgusu ile anlaşılabilir, RA’te karakteristiktir. Sabah tutukluğu; uykudan uyanıldığında etkilenen eklemleri hareket ettirmekte zorlanma, yavaşlık ve hareketle şikayetleri azalması olarak tanımlanabilir ve bir saatten uzun sürmesi aktif inflamatuvar artritin en önemli göstergelerindendir (102).

El eklemleri en sık başlangıç eklemleridir. Artralji ve artrit bulgularına ek olarak azalmış kavrama gücü erken dönemde hastalık aktivitesinin oldukça sensitif ancak nonspesifik göstergesidir. Palmar muayene sırasında fleksör tenosinovit, romatoid nodüller (tetik parmağa neden olabilir) hissedilebilir; “puffy hands” adı verilen tüm elde yaygın ödem görülebilir. Hastalar %1-5 oranında karpal tünel sendromu ile başvurabilir. Hastalığın yerleştiği kronik RA hastalarında MKF subluksasyonu ve ulnar deviasyon, parmaklarda kuğu boynu ve “Boutonniere” deformiteleri

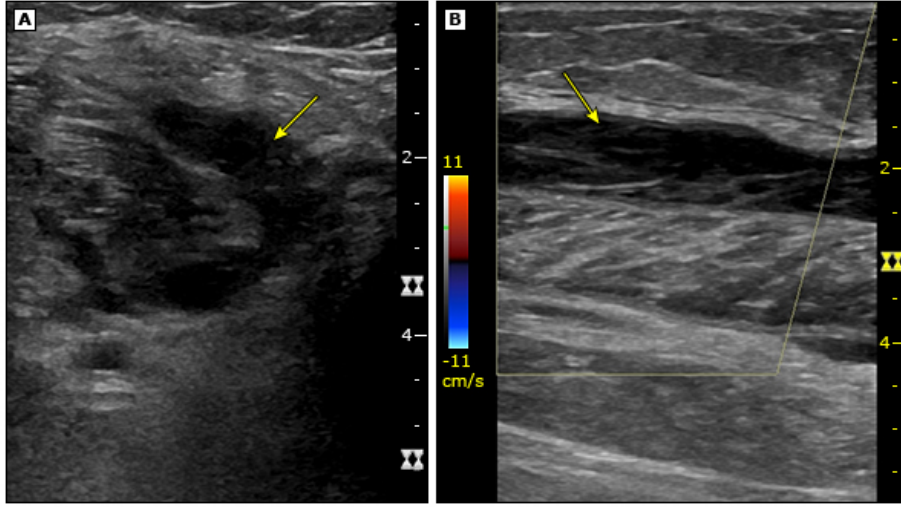
görülebilmek (Şekil 2.3). El bilekleri, MKF ve PIF eklemlerinden sonra en sık etkilenen üst ekstremit eklemleridir. Erken dönemde ekstansiyon kaybı; geç dönemde volar subluksasyon, ulnar stiloidde belirginleşme ve tendon kopmaları görülebilmek. Dirseklerde erken ve geç hastalıkta ekstansiyon kaybı, sinovit sonucunda ulnar sinir kompresyonu bulguları ve olekranon bursiti görülebilmek. Dirseğin ekstansör yüzeyi subkutan romatoid nodüllerin en yaygın görüldüğü bölgedir. Omuzlar genellikle geç dönemde tutulabilir. Omuz ekleminde erozyonlar en sık humerus superolateralde görülebilmek. Glenohumeral eklem tutulumu kapsüliti benzeri ağrılı hareket kısıtlılığına yol açabilir ve “frozen shoulder” gelişimine neden olabilir (7).



Şekil 2.3. El eklemlerindeki geç dönem RA deformiteleri (105)

Ayaklarda özellikle MTF tutulumu erken RA’te yaygın görülür. MTF eklemlerdeki hassasiyet topuklara ağırlık vererek yürüme paterni ile sonuçlanabilir. İleri dönemde deformasyonlar, ayak parmaklarının laterale kaymasına ve metatarsal başlarda plantar subluksasyona neden olabilir. Retrokalkaneal bursit veya tarsal tünel sendromuna sekonder posterior tibial sinir sıkışması ve buna bağlı topuk ağrıları, parmaklarda parestezi görülebilmek. Ayak bileği artrit olabilir; pretibial ödem veya selülit ile karıştırılmamalıdır. Dizde sinovyal kalınlaşma suprapatellar bursada genişleme ile anlaşılabilir. Dizde efüzyon, özellikle fleksiyonda hareket kısıtlılığı sık görülür. Diz arkasında “Baker kisti” inspeksiyon ve palpasyonla saptanabilir. Baker kisti rüptürü derin ven trombozu veya akut tromboflebite yol açabilmesi nedeniyle önemlidir, tanısında öncelikle ultrasonografi (USG) kullanılır (Şekil 2.4). Kalça tutulumu ileri

dönemde özellikle hareket kısıtlılığı ve yürümede zorlanma ile kendisini gösterebilir (102).



Şekil 2.4. Rüptüre Baker kisti USG görüntüsü (105)

Servikal vertebra tutulumu uzun süreli hastalıkta görece sık görülür. Torakolumbar ve sakroiliak eklemlerdeki tutulumlar oldukça nadirdir. Boyun ağrısı ve sertliği başlangıç bulgularıdır ancak en önemli tutulum atlantoaksiyal subluksasyondur. İnstabilite, morbidite artışının en önemli sebeplerindendir; spinal kord kompresyonuna, hiperrefleksiye ve babinski refleksi pozitifliğine neden olabilir.

Krikoaritenoid eklem tutulumu %30 hastada görülebilir, ses kısıklığı ve inspiratuar stridor semptomları ile kendisini gösterebilir (103).

2.5.2 Eklem Dışı Bulgular

2020’de yayımlanan çok merkezli ESPOIR kohort çalışmasında; 18-70 yaş arasındaki 798 yeni tanı RA hastasındaki ekstra-artiküler bulguların prevalansı ve klinik önemi araştırılmış, 330 hastada (%41,4) bazalde en azından bir adet eklem dışı bulgu olduğu görülmüştür. Bunlardan en sık olanlar sikka sendromu (%28,4) ve Raynoud fenomeni (%17,3) olarak raporlanmıştır. Aynı zamanda ekstra-artiküler tutulumu olan hastaların olmayanlara kıyasla “Disease Activity Score 28 (DAS28)” skorunun daha yüksek olduğu ve 5 yıllık takipte hassas ve/veya ödemli eklem

geliştirme ihtimallerinin daha fazla olduğu görülmüştür (106). Bir başka çalışmada ekstra-artiküler manifestasyonların varlığının; hastalık ciddiyeti için bir marker olduğu, artmış morbidite ve prematür mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107).

RA’te görülebilecek konstitüsyonel semptomlar; kronik yaygın ağrı, ateş, kilo kaybı, yorgunluk, depresyon gibi affektif bozukluklar şeklinde özetlenebilir (7).

Osteopeni; sistemik, periartiküler veya fokal gelişebilir. Sistemik osteopeni sebepleri; immobilité, sitokinlerin neden olduğu sistemik inflamasyon ve kortikosteroid tedavisidir. 2018’deki bir metaanalizde RA hastalarında osteoporotik kırık riskinin RA olmayanlara göre %60-100 daha fazla olduğu gösterilmiştir (108). Periartiküler demineralizasyon, sitokinlerin kemik yapımını inhibe etmesi sonucu görülür, RA’te karakteristiktir. Periartiküler osteopeni RA ilişkili deformasyon riskinin daha yüksek olduğunu tahmin edebilir ancak fiziksel işlev ve yaşam kalitesi üzerine etkisi gösterilmemiştir. Fokal osteopeni nedenleri, osteoklastların aktivasyonu ve invaziv sinovyal pannus nedeniyle kemik erozyonlarının gelişmesidir ve RA’in ayırt edici özelliklerindendir (109).

Kas güçsüzlüğü; sinovyal inflamasyon, ilaç ilişkili kas hastalığı, miyozit, vaskülit nedenleriyle gelişebilir. Sinovyal inflamasyon, hareket kabiliyetinde azalma sonucu kas atrofisine neden olur ve bu mekanizma en sık dizde quadriseps kas atrofisi ile kendisini gösterir. RA hastalarında kas güçsüzlüğüne en fazla glukokortikoidler (<10 mg/gün prednizon tedavisinde beklenmez, doz azaltımı sonrasında 3-4 hafta içerisinde iyileşmesi beklenir), hidroksiklorokin (HCQ) ve statinlerin neden olması beklenir. Overlap miyozit nadir görülür ancak mutlaka akla gelmelidir (7). Romatoid vaskülit, kas damarları tutulumu ile akut kas ağrılarına, vaskülitik nöropati ile kas güçsüzlüğü ve mononöritis multiplekse neden olabilir ancak özellikle agresif tedavi yaklaşımlarından sonra nadir görülmektedir. Yüksek titreli RF; nodülozis, sklerit gibi aktif ekstra-artiküler tutulumlar vaskülit oluşumu için risk faktörleridir (110).

En sık görülen kutanöz manifestasyon romatoid nodüldür. Diğer kutanöz bulgular özellikle romatoid vaskülit veya nötrofillerin dermal infiltrasyonu gelişirse ortaya çıkabilir. Romatoid nodüller, seropozitif RA hastalarının bir kısmında

hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Genellikle olekranon gibi basınç noktalarında sıktır ancak akciğerler dahil tüm vücutta görülebilir. Ülseratif lezyonlar; venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve/veya vaskülit nedeniyle gelişebilir; agresif immünsüpresif tedavi gerektirir. Nötrofillerin steril infiltrasyonu nadir görülür; Sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatit şekillerinde kendisini gösterebilir (103).

Sekonder Sjögren hastalığı dışında göz tutulumu nadirdir. Episklerit, sklerit, üveit, irit ve periferik ülseratif keratit gelişebilir (102).

Akciğer tutulumu bölüm 2.6'da detaylandırılacaktır.

RA kalbi; perikardit, miyokardit, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve romatoid nodüller şekillerinde etkileyebilir. Semptomatik perikardit nadirdir ancak asemptomatik olarak sık saptanır. Miyokardit, granülomatöz (RA'e daha spesifik) veya interstisyel olarak gelişebilir, kapak yetmezlikleri ve bloklar ile ilişkilidir. RA, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini artırır. Kalp yetmezliği (özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu); en fazla iskemik kardiyomiyopati nedeniyle, daha nadir olarak ilaç aracılı [HCQ, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)] ve AA amiloidoz nedenleriyle gelişebilir (103).

Romatoid vaskülit, küçük ve orta boy damarlarda meydana gelebilir ve fokal dijital tutulumdan organ yetmezliklerine kadar uzanan (poliarteritis nodoza benzeri) geniş bir klinik yelpazede hastayı etkiler. Aterosklerotik periferik arter hastalığı, venöz tromboembolik hastalık, pulmoner tromboemboli ve inme riskleri artmıştır. Vasküler tutulumu sekonder Raynoud görülebilir (110).

Renal tutulum genellikle ilaca (NSAİİ, siklosporin, TNFi), kardiyovasküler hastalığa, AA amiloidoza sekonder gelişir. Primer renal tutulum nadirdir, fokal glomerülonefrit, mezengioproliferatif/membranöz glomerülonefrit ve romatoid vaskülit gibi klinikler ile prezente olabilir (102).

Nöropsikiyatrik tutulum çok geniş bir hastalık yelpazesi ile RA hastalarında gelişebilir. Bunlar arasında karpal tünel sendromu, miyelopati, radikülopati, servikal vertebra instabilitesi, mononöritis multipleks, simetrik polinöropati;

depresyon sayılabilir. Depresyon, RA hastalarında mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (111).

RA ilişkili hematolojik anormallikler arasında en sık görüleni hafif hipokrom normositer kronik hastalık anemisi, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Nötropeni; Felty sendromu (Seropozitif RA hastalarında nötropeni, splenomegali, nadiren bacak ülserleri ile prezente olur.), büyük granüler lenfositler lösemi (LGL, Psödo-Felty sendromu, Felty sendromu ile mutlaka ayırıcı tanısı yapılmalıdır, immatür klonal aktivitenin gösterilmesi yardımcıdır.) veya ilaç ilişkili (TNFi, interlekin-6 reseptör inhibitörleri (IL-6Ri), JAKi başta olmak üzere tüm immünsüpresif ilaçlar) gelişebilir. Reaktif trombositoz ve eozinofili hastalık aktivitesi ile paralel olarak görülebilir, genellikle tedavi gerektirmezler. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, riski artan diğer hematolojik malignitelerdir (112).

2.5.3 Laboratuvar ve Görüntüleme

RA tanılı hastaların %75-80'i RF ve/veya ACPA pozitifdir. %25-33 hastanın aynı zamanda ANA pozitif olduğu gösterilmiştir. Seropozitivitenin tanısal, terapötik ve prognostik anlamda önemli öngörülleri vardır. Yüksek titreli RF (normalin üst sınırının en az üç katı), ciddi hastalık ve ekstra-artiküler manifestasyonlar ile koreledir. Romatoid nodüller ve vaskülit neredeyse tamamen seropozitif hastalıkta görülür (113). 135 erken dönem RA tanılı kadının ortalama altı yıl boyunca izlendiği bir çalışmada; RF sürekli pozitif olan hastaların erozyon, nodül, ekstra-artiküler hastalık, fonksiyonel bozukluk yaşama ihtimalinin RF sürekli veya aralıklı negatif olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (114). RF pozitifliği aynı zamanda, TNFi tedavisine yanıtızsızlık durumunda RTX'a yanıtın iyi olacağını öngörebilir (115).

ACPA ölçümünün en sık kullanılan yöntemi siklik sitriline peptidlere (CCP) karşı üretilen antikorların ELISA yöntemi ile ölçülmesidir. Mutasyona uğramış sitriline vimentin (MCV) antikor ölçümü bir başka ACPA ölçüm yöntemidir ve anti-CCP ölçümü ile benzer performans gösterdiği saptanmıştır (116). Anti-CCP

ve anti-MCV dışındaki artık kullanılmayan veya sadece bilimsel çalışmalarda kullanılan sitriline peptid antikorları; anti-keratin, anti-perinükleer antikorlar, sitriline fibrinojen antikor, sitriline vimentin antikor (anti-Sa), sitriline sentetik tip 1/2 kolajen telopeptidleri antikor ve alfa-enolaz antikorudur (117–122).

Erken dönemde non-biyolojik veya biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile tedavi edilen hastalarda ACPA titrelerinde düşme görülebilir ancak bu hastalarda IgM RF titrelerinde düşme çok daha nadir görülmektedir (123). ACPA pozitifliği, RA hastalarında progresif eklem hasarını RF'den daha efektif olarak öngörebilir (124). Pozitif ACPA testi aynı zamanda IgM RF negatif erken oligo-poliartrit tutulumu olan RA hastalarında da radyolojik progresyonu öngörebilmektedir (125). ACPA pozitifliği RA dışında sistemik lupus eritematozus, psoriatik artrit, tüberküloz ve bazen kronik akciğer hastalıklarında görülebilmektedir (126).

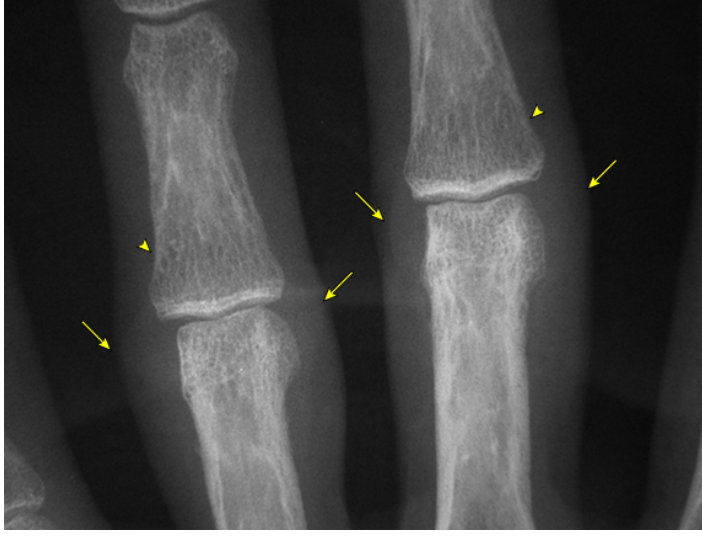
ESR ve CRP başta olmak üzere pozitif akut faz reaktanlarının (AFR) yüksekliği genellikle hastalık aktivitesi ile koreledir. Radyolojik progresyon görülme ihtimali RF varlığı/yokluğu ve terapötik müdahalelerden bağımsız olarak ESR ve CRP yüksekliği halinde çok daha fazladır (127). Aktif RA hastalarında genellikle ikisinin de yükselmesi beklenir ancak 9135 RA hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların dörtte birinde hastalık aktivitesinden bağımsız olarak birinin yüksek, birinin normal olduğu gösterilmiştir (128).

ESR ve CRP hastalığın aktivitesini anlamak ve terapötik yanıtı görmek amacıyla sık kullanılmaktadır ancak erken RA'te progresyon predikasyonu çalışmalarında ESR yüksek olan erken RA hastalarında, konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) tedavilerine rağmen ilerleyen yıllarda radyolojik tetkiklerde eklem hasarı görülme ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarla birlikte anlık aktivite saptamasının ötesinde, hastalığın gidişatını tahmin etmek ve gereğinde daha erken biyolojik tedaviler ile dejenerasyonu önlemek amacıyla da ESR ve CRP kullanılmaktadır (129,130). ESR tetkikinin kısıtlılıkları; plazma fibrinojen konsantrasyonundan, eritrosit morfolojisinden ve konsantrasyonundan, immünoglobulinler gibi diğer plazma elemanlarından etkilenmesidir. ESR'nin

aksine CRP beklemiş serum örneklerinden otomatize şekilde ölçülebilir ve eritrositlerden etkilenmez (131).

2010'lu yılların başında, çok sayıda biyobelirteci ölçerek tek bir skorla klinik ve ESR-CRP' den daha iyi aktivite öngörüsü yapan "Multi-biomarker Disease Activity (MBDA)" testi geliştirilmiştir. Ticari olarak temin edilebilen MBDA testi (Vectra DA), 130 aday biyomarker arasından algoritma eğitimi için 25 tanesinin seçilmesi ile geliştirilmiştir. Son MBDA algoritmasında 1 ile 100 arasında bir MBDA skoru oluşturmak için 12 adet biyomarker (CRP, epidermal growth factor, IL-6, leptin, MMP-1, MMP-3, resistin, serum amiloid A, TNF reseptör tip I, VCAM-1, VEGF-A, cartilage glycoprotein 39) kullanılmıştır. MBDA skorunda hastalık aktivitesi düşük (<30), orta (30-44) ve yüksek (>44) olarak gruplanır. Yüksek MBDA skorları progresyonu DAS'dan daha iyi öngörür. Örneğin 163 erken RA hastasının dahil edildiği bir çalışmada yüksek MBDA skoruna sahip hastaların sonraki yıl eklem hasarında ilerleme yaşama olasılığının 2,3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. MBDA testi her ne kadar progresyonu ve subklinik hastalığı saptamada diğer markerlara göre avantajlı olsa da maliyet-etkinlik ve klinik pratikte rutin kullanımı konularında çekinceler devam etmektedir (132,133).

Direkt grafi erken hastalıkta çoğunlukla normaldir ancak bazı hastalarda erken değişiklik olarak yumuşak doku ödemi ve periartiküler osteopeni görülebilir (Şekil 2.5). Direkt grafide görülebilmesi için sinovya invazyonunun kemiğin korteksine ulaşması gerekir. Hastalığın ilk yılında MKF ve PIF eklemlerinde direkt grafi bulgularının (Şekil 2.6) görülme oranı %15-30 iken tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci yılın sonunda %90'a ulaşır (134). Erken hastalıkta deformite bulgularına dair radyolojik kanıtlar dominant elde, non-dominant ele göre daha fazladır (135).



Şekil 2.5. PIF eklemlerinde periartiküler osteopeni (ok ucu) ve yumuşak doku ödemi (ok) (105)



Şekil 2.6. MKF, PIF eklemlerinde, ulnar stiloid proçeste, MTF eklemlerinde erozyonlar ve yumuşak doku değışiklikleri (105)

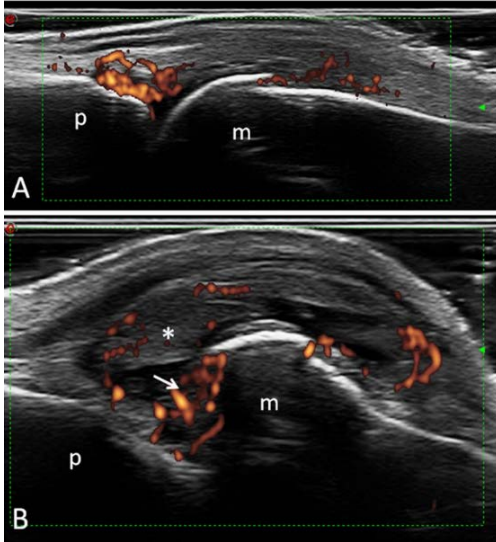
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik erozyonlarını tespit etmek için direkt grafiden daha hassastır ancak çok erken dönemde tespit edilen lezyonların klinik önemi belirsizdir (136). Danimarka’da yapılan bir çalışmada 55 erken artrit hastasının direkt grafileri ve MRG tetkikleri karşılaştırıldığında, MRG’da MKF ve PIF eklemlerinde yedi kat daha fazla erozyon tespit edilmiştir (137). MRG seçili

olgularda özellikle ayırıcı tanı yapmak ve progresyonu öngörmek amaçlarıyla kullanılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Geç dönem RA hastasının el MRG görüntüsü. Radiokarpal eklem boşluğunda daralma, multipl kemik erozyonları, hipervasküler pannus dokusu görülmektedir (138).

USG inflamasyon derecesini ve inflamasyonlu doku hacmini tahmin etmek için MRG'ye yakın bilgi sağlar. 29 hastanın renkli doppler USG ve kontrastlı MRG tetkikleri karşılaştırıldığında el ve el bileği eklemlerinde inflamasyon varlığı veya yokluğu konusunda %75 oranında uyumlu oldukları gösterilmiştir (139). Şekil 2.8'de USG görüntüsünde örnek sinovit bulgusu gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Erken (A) ve geç (B) RA'te MKF ekleminin dorsal longitudinal USG görüntülemesi. A: Aktif sinovit. B: Aşırı sinovyal proliferasyon (*) nedeniyle proksimal falanksta volar subluksasyon sonucu ciddi eklem dislokasyonu. m: Metakarp; p: Proksimal falanks (140)

2.6 Romatoid Artritin Akciğer Tutulumları

RA'in en yaygın ekstraartiküler belirtilerinden biri akciğer tutulumudur. RA'te akciğer tutulumu genellikle eklem belirtilerini takiben meydana gelir ancak pulmoner belirtiler bazen eklem semptomlarından önce ortaya çıkabilir. Klinik olarak RA akciğerin herhangi bir bölümünü etkileyebilir, bunlar arasında; parankim (interstisyel akciğer hastalığı veya romatoid nodüller olarak ortaya çıkabilir), plevra (plevral iltihap ve/veya efüzyonlara neden olabilir), küçük ve büyük hava yolları (krikoaritenoitit, obstrüktif veya foliküler bronşiolit ve bronşiektazi) ve akciğer damarları (vaskülit ve pulmoner hipertansiyon) bulunabilir (6). 1129 RA hastasının BT ile tarandığı bir çalışmada, 87 (%8) hastada akciğer tutulumu saptanmıştır ve bunlarında %98'inin artiküler semptomlardan sonra geliştiği bulunmuştur. Çalışmada 45 hastada (%52) ILD, 4 hastada (%5) romatoid nodüller, 3 hastada (%3) plevral efüzyon ve 3 hastada (%3) ilaç ilişkili akciğer hastalığı saptandığı raporlanmıştır (17).

2.6.1 İnterstisyel Akciğer Hastalığı

RA-ILD'nin tipik klinik semptomları non-produktif öksürük ve dispne olup ateş eşlik edebilir veya etmeyebilir. Semptomlar uzun zaman içerisinde kendisini gösterir ve hastalığın önemli bir periyodunda hasta asemptomatiktir. RA ilişkili hareket kısıtlılığı semptomların ortaya çıkışını ve tanıyı daha da geciktirebilir. Fizik muayenede saptanabilecek velcro raller semptom göstermeyen hastalar için uyarıcı olmalıdır (84).

Yeni tanı konulan bir hastada semptomların ortaya çıkmasının yeni başlangıçlı bir RA-ILD nedeniyle mi olduğu, yoksa bazalde olan RA-ILD'nin bir alevlenmesi mi olduğunu -alevlenmeye sebep olabilecek enfeksiyon gibi başka bir faktörün olup olmadığı göz önüne alınarak- ayırmak tedavi sürecini etkileyecektir. Ayırıcı tanılar arasında; enfeksiyon [*Pneumocystis (jirovecii)* pnömonisi (PCP), fungal enfeksiyonlar, tüberküloz veya non-tüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlar], ilaç ilişkili akciğer hastalığı [özellikle metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), RTX, TNFi, tosilizumab (TCZ)], hipersensitivite pnömonisi, vaskülit, kalp yetmezliği,

rekürren aspirasyon, pulmoner emboli, kanser (primer akciğer kanseri, metastaz veya paraneoplastik sendromlar) bulunmaktadır. Olası ilaç ilişkili akciğer hastalığını ekarte edebilmek için neden olabilecek ilaçların birkaç gün veya hafta kesilmesi gerekmektedir (141,142). TNFi ilaçlarda grup yan etkisi olarak sarkoid benzeri reaksiyon tanımlanmıştır. Kuru öksürük, gece terlemeleri ve kilo kaybı ile prezente olabilir; hastaların %48'inde anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) yüksek saptanabilir. İlacın başlangıcından sonra 1-50 ay içerisinde kliniğin başlaması, kesilmesinden sonra birkaç ay içerisinde granülomaların kaybolması beklenir (143).

RA-ILD'nin bilinen tüm interstisyel pnömoni paternlerinde meydana gelebileceği bilinse de çoğu çalışmada en yaygın şeklinin -diğer CTD-ILD nedenlerinin aksine- UIP paterni olduğu gösterilmiştir (84). Tablo 2.1'de sınıflandırma ve idiyopatik interstisyel pnömoni karşılıkları gösterilmektedir.

Tablo 2.1. İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırması (144)

Kategori	Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanılar	İlişkili Radyolojik ve/veya Patolojik-Morfolojik paternler
Kronik fibrozan interstisyel pnömoni	İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF)	Olağan interstisyel pnömoni (UIP)
	İdiopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (iNSIP)	Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)
Sigara aracılı interstisyel pnömoni	Respiratuar bronşiolit-ILD (RB-ILD)	Respiratuar bronşiolit
	Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP)	Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP)
Akut/subakut interstisyel pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni (COP)	Organize pnömoni (OP)
	Akut interstisyel pnömoni	Diffüz alveolar hasar (DAD)

Diffüz akciğer hastalığı kliniği ile başvuran bir hastada öncelikle rutin kan tetkikleri görülmelidir. Lökositoz (enfeksiyon), lökopeni (ilaca sekonder immünosüpresyon), eozinofili (muhtemel ilaç reaksiyonu), B-tipi natriüretik peptid

(BNP) veya pro-BNP yüksekliği (kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon) tanı sürecindeki önemli bulgulardandır. RF, ACPA, ANA, anti-dsDNA dahil tüm otoantikorlar; purpura, Raynoud fenomeni, cilt ülseri, renal hastalık kliniği varlığında kriyoglobulinler mutlaka ölçülmelidir. Yüksek titrelerde RF ve ACPA pozitifliği RA-ILD varlığı veya şiddeti konusunda bilgi verebilir. ESR ve CRP, RA eklem hastalığının aktivitesi ile koreledir ancak akciğer tutulumu ile korelasyonu net değildir (142).

RA-ILD tanısına spesifitesi yüksek olan ve rutin pratikte kullanılabilen bir marker henüz bulunamamıştır ancak bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Krebs von den Lungen-6 (KL-6), hasarlı tip 2 pnömositler ve alveolar makrofajlardan salgılanan müsin benzeri bir glikoproteindir. Fibrozis patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir ve özellikle UIP paternine sahip hastalarda yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bir çalışmada ILD için sensitivitesi %61, spesifitesi %99 olarak hesaplanmıştır (145,146). KL-6 ölçümü halen bir bilimsel araştırma konusudur ancak gelecekte klinik pratikte kullanılabileceği düşünülmektedir. RA ve ILD hastalarında tanıda yararı olabileceği saptanan diğer markerlar; anti IL-1 alfa antikoru, MMP-7 ve interferon gamma inducible protein 10 (IP-10/CXCL10), MMP-13 ve CXCL11, anti sitriline Hsp90 antikoru, lökosit telomer uzunluğudur (47,147–150).

RA-ILD tanısını erken koymak; tedaviye zamanında başlamak, geri dönüşü olmayan hasarı önlemek ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Her vizitte efor dispnesi, kuru öksürük gibi akciğer semptomları sorgulanmalı ve akciğer oskültasyonu yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin uygulama eşiği düşük olmalıdır (142). Ancak henüz taramaya yönelik bir konsensus yoktur. 2022’de ESPOIR ve TRANSLATE2 çalışmalarının hasta popülasyonlarından, pulmoner semptomu olmayan 163 RA hastasının dahil edildiği bir çalışmada; HRCT ile; cinsiyet, RA başlangıç yaşı, DAS28-ESR ve MUC5B rs35705950 varyantından oluşan bir skorlamanın ILD tanı koyma ihtimali karşılaştırılmıştır. Oluşturulan skorlama sisteminin RA-ILD için sensitivitesi %75, spesifitesi %85 olarak bulunmuştur (151). Ancak bu skorlamayı, genetik çalışma içermesi nedeniyle klinik pratiğe uygulamak zordur. Başka bir skorlama sistemi; cinsiyet, sigara içicisi olma, ekstraartiküler bulgu ve DAS28-ESR ile oluşturulmuş; RA-ILD için sensitivitesi

%90, spesifitesi %64 olarak saptanmıştır (152). Elektronik stetoskop yardımıyla hassas bir şekilde velcro ral duyulmasını sağlayan velcro sesi dedektörü (VECTOR) kullanılarak yapılan INSPIRATE çalışmasında; HRCT ile karşılaştırıldığında ILD sensitivitesi %93, spesifitesi %77 olarak bulunmuştur (153). Gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek ve RA-ILD tanısının erken ve kesin olarak konulmasını sağlamak için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir (154).

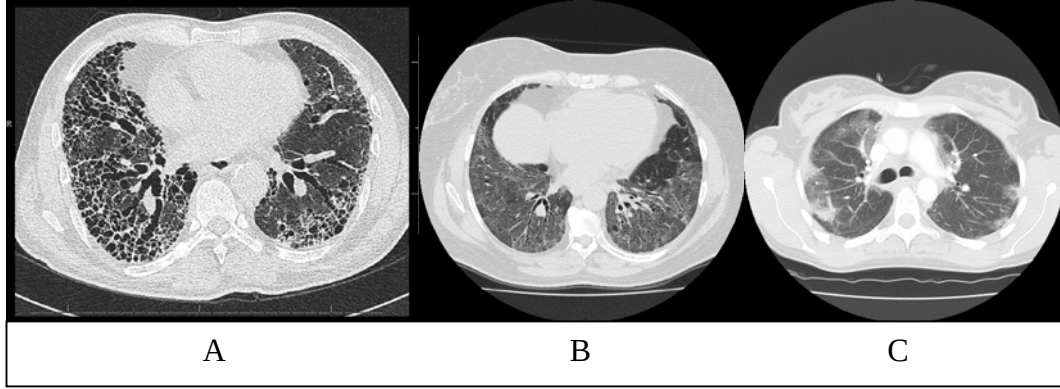
Solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) ve 6 dakika yürüme testi (6MWT) ile tanı anında restriktif solunum kısıtlılığı paterni gösterilebilir, aynı zamanda bu tetkikler progresyon takibinde kullanılabilir. Restriktif solunum zorluğu paterninde; zorlu vital kapasitede (FVC), total akciğer kapasitesinde (TLC), difüzyon kapasitesinde (DLCO) ve egzersizdeki oksijen saturasyonunda düşme beklenir. FVC ve TLC değerlerinde düşme, ILD veya osteoporoza sekonder kifoz nedeniyle gelişmiş olabilir; difüzyonda ve egzersiz oksijen saturasyonunda azalma ILD tanısını predikte eder. İlerlemiş hastalıkta dinlenme halindeyken de hipoksemi görülebilir (154).

PAAG ile ilk görüntüleme öncelikle ayırıcı tanı ekartasyonu amacıyla yapılabilir ancak erken veya hafif RA-ILD'de çoğunlukla normaldir. Potansiyel bulgular; bibaziler buzlu cam opasiteleri, retiküler ve nodüler opasiteler, bal peteği görünümü ve pulmoner hipertansiyon bulguları olabilir. İleri dönem bir RA-UIP hastasının PAAG görüntüsü şekil 2.9'da gösterilmiştir. Tanıda, sınıflamada ve tedavi takibinde en önemli araç HRCT'dir. Yer çekimi ilişkili opasitelerin ekartasyonu amacıyla mümkünse hem supin hem de prone pozisyonda çekim yapılmalıdır. Ekspiratuar çekimler küçük hava yolu hastalığı ve hava hapsini anlayabilmek için gerekebilir (154). RA-ILD tanılı hastaların HRCT ile değerlendirildiği bir çalışmada, hastalığın dört ana HRCT paterni; olağan interstisyel pnömoni (UIP) (%37), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) (%30), obliteratif bronşiolit (%17) ve organizasyon pnömonisi (OP) (%8) olarak tanımlanmıştır (155). UIP paterni subplevrada ve bazalde baskın retiküler değişiklikler, bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazileri ile; NSIP paterni bazalde baskın buzlu cam opasiteleri ve bal peteği görünümünün olmaması ile (Fibrotik NSIP paterninde bal peteği görünümü olabilir.); organizasyon pnömonisi fokal buzlu cam odakları, konsolidasyonlar ve

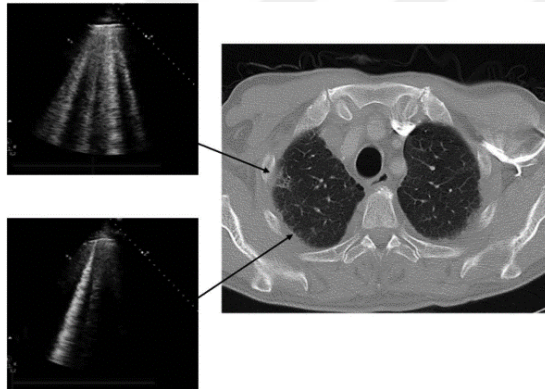
ters halo işareti ile karakterizedir (Şekil 2.10). Daha nadir görülen interstisyel pnömoni şekilleri DAD, DIP, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) olarak tanımlanabilir (155,156). Bazı hastalarda mikst paternler görülebilir, tedavi kararı verirken dominant patern göz önüne alınmalıdır. Son yıllarda gereksiz yüksek doz radyasyon maruziyetini önlemek amacıyla akciğer USG'nin ILD hastalarında tarama amaçlı kullanılmasına yönelik çalışmalar artmaktadır. Ancak sensitivitesini belirlemek ve standardize etmek için RA hastalarına yönelik büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç devam etmektedir. Şekil 2.11 ve Şekil 2.12'de fibrotik paternde USG görüntüsü örneği ve oluşum mekanizması gösterilmiştir.



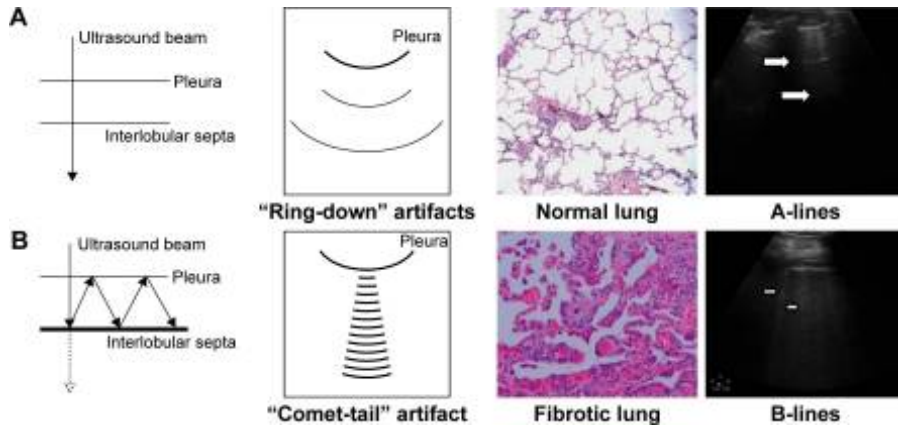
Şekil 2.9. İleri dönem UIP hastasının PA akciğer grafisi. Yaygın retiküler değişiklikler ve periferde baskın bal peteği görünümü mevcut (157).



Şekil 2.10. RA-ILD HRCT paternleri. A: UIP; fibrozis bulguları baskın, bilateral subplevral ve bazal retiküler opasiteler, bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazileri. B: NSIP; retikülasyon ile birlikte inflamatuvar bulgular baskın, periferik yamasal buzlu cam opasiteleri, subplevral korunmuş alanlar, septal kalınlaşma ve konsolidasyon, traksiyon bronşiektazileri. C: OP; fokal buzlu cam odakları, subplevral konsolidasyon alanları, ters halo (atol) işareti (158–160).



Şekil 2.11. ILD hastasında HRCT ile karşılaştırmalı akciğer USG görüntüsü, normalde plevra gölgesi nedeniyle görülmesi beklenen “A çizgileri yerine fibrotik akciğerdeki “B çizgileri” mevcut (161).



Şekil 2.12. Fibrotik akciğer USG görüntüsü, B çizgisi oluşum mekanizması (162).

BAL ve akciğer biyopsisi gibi invaziv testler, enfeksiyon ve malignite ekartasyonu gerektiği zaman veya patolojik bilginin tedaviyi değiştirebileceği durumlarda kullanılabilir. RA-ILD'de BAL'da nötrofil ve bazen eozinofil eleve görülebilir, asemptomatik hastalarda lenfositoz sıktır ancak bu bulgular nonspesifiktir, rutinde kullanılmaz. Akciğer biyopsisinin endike olduğu durumlarda fleksible bronkoskopi ile transbronşial biyopsi ILD'nin histopatolojik tanısı için genellikle yetersiz olmaktadır. Bu nedenle video yardımcı torakoskopi veya torakotomi gerekmektedir (156).

RA-ILD tedavisine bölüm 2.9'da değinilecektir.

2.6.2 Plevral Hastalık

Plevral hastalık sık görülür ancak çoğunlukla subklinikdir. Otopsi çalışmalarında %38-73 arasında saptanmıştır ancak sadece %5-21'inin yakınması olduğu raporlanmıştır (163). RA ilişkili plevral anormallikler; eksüdatif romatoid efüzyon (Plevral yüzeydeki romatoid nodüllerden kaynaklanır.), kolesterol efüzyonu (şiloform), plevral inflamasyona sekonder hapsolmuş akciğer (Uzun süreli plevral efüzyonun gerisinde kollajenöz veya fibröz doku bırakması nedeniyle oluşur.), ilaç ilişkili plevrit [MTX, infliksimab (INF)], ampiyem (Romatoid efüzyon ile riski artar.), bronkoplevral fistül (Plevral aralıktaki romatoid nodülün nekrozu ve kavitasyonundan kaynaklanır.), hemopnömotoraks ve pnömotorakstır (164–166).

İlk aşamada PAAG, lateral dekübit akciğer grafisi görülebilir; USG efüzyonun boyutunu ve kompleksitesini anlamak ve torasenteze yardımcı olması için kullanılabilir. Loküle sıvı, visseral plevrada kalınlaşma, hapsolmuş akciğer gibi patolojileri anlayabilmek için HRCT gerekebilir. HRCT ayrıca eşlik eden ILD veya romatoid nodül gibi patolojileri ortaya çıkarabilir (166).

RA hastasında lateral dekübit grafide 1 cm'den büyük bir plevral efüzyon görüldüğünde öncelikle enfeksiyon, malignite, kolesterol efüzyonu veya hapsolmuş akciğer tanılarını ekarte etmek ve sıvının biyokimyasal ve sitolojik karakterini anlamak için torasentez yapılmalıdır. Romatoid efüzyondaki plevral sıvı analizinde tipik olarak lökosit sayısı $<5000/\text{mm}^3$ (akut hastalıkta eozinofil ve nötrofil, kronik

hastalıkta lenfosit ağırlıklı), glukoz <60 mg/dl (veya plevral sıvı/serum glukoz oranı <0,5), pH <7,3, LDH >700 IU/L saptanması beklenir. Ek olarak total protein ve romatoid faktör miktarının yüksek olması beklenir. Kolesterol efüzyonunda sıvının görünümü artmış kolesterol seviyesine (> 200 mg/dl) sekonder süt beyazı gibidir. Ampiyemin plevral biyokimyası steril romatoid efüzyon ile benzerdir; bakteriyel ve mikobakteriyel boyama, kültür ekimi ile ayırım yapılabilir. Torasentezden sonra beklenen akciğer reekspansiyonunun görülmemesi hapsolmuş akciğeri düşündürmelidir. Toraks BT tetkiki hapsolmuş akciğer için bilgi verebilir, kesin tanı plevral sıvının çekilmesi sırasında plevral basıncın doğrudan ölçümü ile yapılabilir (164,165). Örnek bir hapsolmuş akciğer toraks BT görüntüsü şekil 2.13'te gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Hapsolmuş akciğer toraks BT görüntüsü. Kalınlaşmış visseral plevra (ok) ile birlikte kronik atelektazi görünmekte, torasentez sonrasında akciğer reekspanse olamamış ve hava-sıvı seviyesi oluşmuş (ok ucu) (167).

Romatoid plevrit ve plevral efüzyonlar genellikle spesifik tedavi gerektirmez, RA eklem hastalığının tedavisi ile birlikte 1-36 ay (ortalama 14 ay) içerisinde rezole olması beklenir. Büyük ve semptomatik efüzyonların tedavisi gerekebilir ancak anti-inflamatuvar tedavinin hapsolmuş akciğer gibi uzun vadeli sekel olasılığını azaltıp azaltmayacağı bilinmemektedir. Semptomatik plevritte en az toksik olandan

başlayarak; NSAİİ, glukokortikoidler (oral veya intraplevral, enfeksiyon dışlandıktan sonra), terapötik torasentez, plöredez ve dekortikasyon tedavileri uygulanabilir (164,165).

2.6.3 Havayolu Obstrüksiyonu

RA hastalarında üst hava yolu obstrüksiyonunun en önemli nedeni kirkoaritenoid artritidir. Daha nadir nedenler; vokal kordlarda romatoid nodül, rekürren larengeal siniri veya n. vagusu etkileyen vaskülit olabilir. Üst hava yolu tutulumu kadınlarda ve uzun süreli RA hastalarında daha yaygındır. Ses kısıklığı, disfaji, odinofaji, boğazda hassasiyet, öksürürken ve konuşurken ağrı, efor dispnesi başlangıç semptomları olabilir. Başlangıç semptomları kıkırdak subluksasyonu veya entübasyona bağlı hava yolu ödemi nedeniyle maskelendiğinde akut başlangıçlı stridor ve ani solunum yetmezliği görülebilir. Direkt laringoskopi ile ödem görülebilirken BT; aritenoid ve krikoid kıkırdaklarda belirgin hiperdens intraartiküler sklerotik odakları, efüzyon nedeniyle aritenoid ve krikoid kıkırdaklar arasındaki eklem boşluğunun genişlemesini, eklem subluksasyonunu gösterebilir. Ayırıcı tanıda mikobakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, larengeal kitleler, vokal kord nodülleri, vokal kord ödemi, nörolojik bozukluklar düşünülmelidir. Ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda acil entübasyon veya trakeostomi gerekebilir. RA servikal vertebra instabilitesi nedeniyle komplike olabileceğinden, entübasyon mümkünse video laringoskopi kullanılarak deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır (168,169).

Küçük hava yollarında obstrüksiyon, HRCT’de sık olarak tespit edilmesine rağmenILD ile karışabildiği ve sigara obstrüksiyonun en önemli sebeplerinden birisi olduğu için RA hastalarında sıklığını ve klinik önemini belirlemek zordur. Asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez; semptomatik hastalarda inhale bronkodilatörler, inhale kortikosteroidler ve gereğinde oral kortikosteroidler kullanılabilir (170,171).

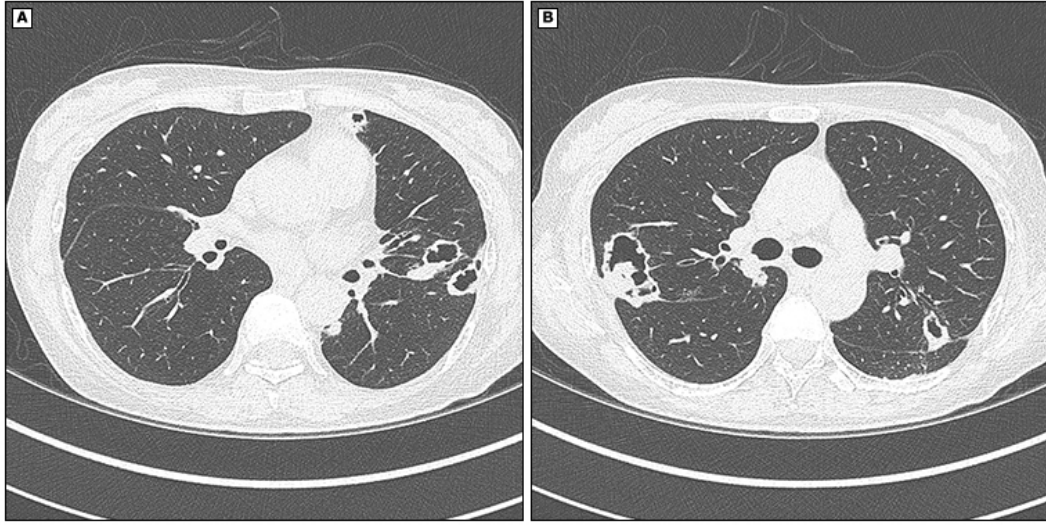
Obliteratif bronşiolit, membranöz bronşiollerde konsantrik daralma ile karakterize, nadir ancak fatal seyredebilen bir patolojidir. İlk olarak d-penisilamin

tedavisi alan hastalarda tanımlanmıştır; altın ve sülfasalazin (SSZ) tedavileri sonrasında veya tedavi almamış hastalarda da görülebilir. Kadınlarda, RF pozitifliğinde ve sekonder Sjögren hastalığı ile birlikte daha sık saptanır (%93). Hastalar hızlı başlayan ve şiddetli seyreden dispne ve öksürük ile başvururlar. Tanıdan şüphelenmeyi sağlayan hızlı başlangıç ve semptomların şiddetidir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi organize pnömoni bulguları görülmez. Fizik muayenede inspiratuar raller ve/veya mid-inspiratuar ronküs duyulabilir. Tetkiklerde hava yolu obstrüksiyonu, normal veya azalmış difüzyon kapasitesi, hipoksemi, normal veya hiperinflame PAAG saptanır. HRCT’de bronşial duvarda kalınlaşma, sentrilobüler amfizem, mozaik patern, pulmoner nodüller ve bronşiektazi (hava hapsi bulguları) görülmesi beklenir. Genellikle biyopsi gerekmektedir. Tedavide kliniğe sebep olmuş olabilecek ilaçlar kesilir, yararı kesin olmasa da orta doz kortikosteroid ve makrolid tedavisi başlanır. Akciğer transplantasyonu gerekebilir (172,173).

Foliküler bronşiolit, bronş ilişkili lenfoid doku hiperplazisi olarak tanımlanabilir. RA spesifik değildir ve çeşitli romatolojik hastalıklarda saptanabilir. PFT’nde restriktif baskın olmak üzere mikst patern görülür. HRCT’de sentrilobuler ve peribronşial mikronodüller (<3 mm), dallanan lineer yapılar görülmesi beklenir. RA hastalarında bronşiektazi sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çoğunlukla klinik önemi olmaz ancak ciddi hastalıkta biyolojik ajan gerekliliğinde TNFi kullanılamamasına neden olabilir. Tedavisi diğer bronşiektazilerden farklı değildir (169,174).

2.6.4 Romatoid Akciğer Nodülleri

Romatoid nodüller, RA’in akciğere spesifik olan tek pulmoner tutulumudur. Nodüller birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar farklı boyutlarda olabilir, tek veya multipl olabilir, solid veya kaviter şekillerde görülebilir. Tipik olarak subplevral veya interlobuler septaya bitişik konumda beklenir (Şekil 2.14) (6).



Şekil 2.14. Romatoid nodül HRCT görüntüleri. Subplevral ve interlobuler septaya bitişik bilateral kaviter ve solid nodüller görülmekte, kaviter nodüllerin iç çeperleri başka nodüller varmış gibi irregüler sınırlı görünümde (167).

Romatoid nodüller genellikle asemptomatiktir; nadiren kavitasyon ve rüptüre sekonder plevral efüzyon, pnömotoraks, piyopnömotoraks, bronkoplevral fistül, hemoptizi ve enfeksiyon şekillerinde komplike olabilir. Uzun hastalık süresi olan ve subkutan romatoid nodülleri olan hastalarda daha sık beklenir (175). Histolojik olarak diğer bölgelerdeki romatoid nodüllerle benzer olarak; santrali nekroze, çeperinde epitelooid hücreler ve mononükleer infiltrat ile karakterizedir ve vaskülit ile ilişkilidir (176). Özellikle 8-10 mm'den büyük boyutlu veya takiplerde büyüdüğü görülen nodüllere sahip hastaların, sigara veya aile öyküsü olan hastaların olası malignite açısından tetkik edilmesi gerekmektedir. Yeterli boyuttaki nodüllerde florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ayırım için kullanılabilir. Arada kalınan durumlarda biyopsi yapılmalıdır (177). Artiküler hastalık tedavisi ile romatoid nodüllerin de rezole olması beklenir (178).

Caplan sendromu; kömür, asbest, silika pnömokonyozu ile RA'in birlikte görülmesi olarak tanımlanır. Hızlı gelişen multipl periferik baziler nodüller ve hafif hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Progresif masif fibrozis ile komplike olabilir. Nodüller histolojik olarak basit romatolojik nodüllere benzer, farklı olarak santral nekroze alan etrafında siyah halka görülür. Etkili bir tedavisi yoktur ancak prognozu iyidir (163).

2.6.5 İlaç İlişkili Akciğer Toksisitesi

İlaç ilişkili akciğer hastalığının klinik bulguları oldukça çeşitli ve nonspesifiktir. Semptomlar sorumlu ilaçtan günler veya yıllar sonra başlayabilir, hızlı veya sinsiz şekilde progrese olabilir. İlaçlar ILD bazalindeki hastalarda progresyona neden olabilir. Tanı için olası tüm sebepler ekarte edilmelidir. Serumda veya BAL örneğinde eozinofili görülmesi kliniğin ilaç ilişkili gelişmiş olabileceğini düşündürülebilir ancak seçili hastalarda ampirik olarak sorumlu olabilecek ilaçlara ara verilmesi gerekebilir. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra sistemik glukokortikoid (GC) tedavisi denenebilir. Ayırıcı tanıda ilaç ilişkili reaksiyonların GC tedavisine RA-ILD'den daha iyi yanıt vermesi beklenir (179).

MTX, RA hastalarında en sık kullanılan DMARD'dır. Pulmoner komplikasyonlar nadirdir ancak düşük dozlarda bile görülebilir. Akut/subakut interstisyel pnömonit kliniğindeki bir hasta tipik olarak non-produktif öksürük, dispne, bazen ateş veya göğüs ağrısı ile başvurabilir. Subakut başlangıçta hastaların %50'sine kadarında görülebilen periferik eozinofili tanıda yardımcı olabilir. Daha nadir akciğer tutulumları; interstisyel fibrozis, akciğerdeki romatoid nodüllerde artış, astım ve hava hapsidir. MTX tedavisi sırasında PCP, kriptokok pnömonisi, invaziv pulmoner aspergillozis (IPA), dissemine histoplazmozis, *Nocardia* pnömonisi ve viral pnömoni sıklıklarında artış görülebildiği için enfeksiyon ile ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır (180).

LEF tedavisi ile birlikte ILD ve akciğer romatoid nodüllerinde artış tanımlanmıştır. LEF ilişkili pnömonit genellikle tedavinin ilk 20 haftasında beklenebilir ancak ilaç kesildikten sonra da ortaya çıkabilir. Hasta tipik olarak ateş, öksürük ve dispne ile başvurur. HRCT'de buzlu cam opasiteleri, bilateral retiküler opasiteler, bal peteği görünümü ve bazen konsolidasyon alanları görülebilir. BAL sıvısında eozinofili beklenir (181). 2004'te yayımlanan bir çalışmada LEF ilişkili pnömoni tanısı konulmuş 29 hastanın 11'inde hastalığın mortal seyrettiği raporlanmıştır (182). 2007'deki başka bir çalışmada ise mortal seyir raporlanmamıştır, bu durum glukokortikoid ve kolestiramin tedavisine bağlanmıştır (183). Kolestiramin, yarı ömrü uzun olan LEF'in enterohepatik sirkülasyonunu

bozmak için kullanılmaktadır. Altta yatan ILD veya MTX ilişkili akciğer hastalığı durumlarında leflunomid kullanımından kaçınma eğilimi vardır ancak veriler sınırlı olduğu için tedavi bireyselleştirilmelidir (141).

Biyolojik ajanlar RA hastalarında sık kullanılmasına rağmen akciğer toksisitesi nadiren bildirilmektedir ancak bu ajanlar genellikle daha ağır klinik ile seyreden RA hastalarında kullanıldığı için RA ilişkili veya ilaç ilişkili akciğer hastalığı ayrımı da kolay olmamaktadır (141,179). İngiltere’de yapılan bir çalışmada RA-ILD hastalarında TNFi ajanların, csDMARD’lara kıyasla mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (184). 2014’te yayımlanan sistematik bir literatür taramasında RA hastalarında ilaç ilişkili ILD raporları derlenmiş, biyolojik ajanlarla toplam risk %1 olarak raporlanmış ancak TNFi özelinde bu oran %35 olarak bulunmuştur. MTX ve LEF ile bu oranlar sırasıyla %18 ve %13 şeklindedir. ABA ve RTX tedavilerinde diğer biyolojik ajanlara göre ILD alevlenmesine neden olma ihtimalinin daha az olduğu gösterilmiştir (141). RTX, TCZ ve ABA ile ilgili bildirilen vakalar TNFi’lerine göre çok daha nadirdir. Bu nedenle bazı rehberlerde ILD bazalı olan hastalarda biyolojik tedavi gerektiğinde TNFi’lerinin başlanmaması önerilmektedir (185,186). Şüphe halinde sebep olan ilaç kesilmeli ve orta-yüksek doz GC başlanmalıdır. Çoğunlukla birlikte kullanılan csDMARD tedavilerin de kesilmesi gerekmektedir. Hangi ilacın kliniğe sebep olduğu bilinemediği için seçili hastalarda kesilen ajanlardan biri tekrar başlanabilir veya tedaviye başka bir csDMARD ve biyolojik DMARD (bDMARD) ile devam edilebilir. Bazı vakalarda etanersept (ETA), INF ve adalimumab (ADA) ile non-kazeifiye ve nekrotizan granülomlar bildirilmiştir. Biyolojik ajanların yarattığı şiddetli immünosüpresyon ile *Listeria*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Coccidioides*, *Histoplasmosis*, PCP, CMV gibi çeşitli fırsatçı akciğer enfeksiyonları görülebilmektedir (187). İngiltere kılavuzunda ETA ve ABA’nın enfeksiyon riskini RTX’a göre daha az arttırdığı bulguları gösterilerek enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda bu ilaçların kullanılması önerilmektedir (185).

Sülfasalazin; ateş ve döküntü ile giden pnömonit, DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sendromu, NSIP, organize pnömoni, obliteratif bronşiolit ile ilişkili bulunmuştur. Genellikle ilacın kesilmesi ile düzelme görülmektedir.

NSAİ ilaçlar (özellikle ibuprofen, naproksen ve diflunisal) nadiren pulmoner toksisite ile ilişkilidir. Eozinofili ile giden pulmoner infiltratlar görülebilmektedir (179). İlaç ilişkili akciğer tutulumları tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. RA hastalarında ilaç ilişkili akciğer tutulumları (188)

Pnömonit	Fibrozis	Enfeksiyon	Non-kardiyojenik pulmoner ödem	Obliteratif bronşiolit
IL-1 inh.	MTX	TNFİ	Yüksek doz ASA	d-Penisilamin
AZA	Altın	IL-1 inh.	NSAİİ	Altın
CYC	CYC	MTC	MTX	SSZ
MTX	Klorambusil	GC	CYC	
LEF	AZA	ABA	Kolşisin (Overdose)	İlaç ilişkili SLE
NSAİİ	SSZ	RTX	RTX	d-Penisilamin
RTX			TCZ	TNFİ
TNFİ	Bronkospazm	Hava hapsi		SSZ
TCZ	ASA	MTX	Pulmoner hemoraji	
SSZ	NSAİİ		d-Penisilamin	
Klorambusil	MTX			
Altın				
d-Penisilamin				

2.7 Sınıflandırma ve Ayırıcı Tanı

Artrit ve bağ doku hastalığı kliniği ile başvuran hastaları RA olarak sınıflandırmak için 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatology (ACR/EULAR) ortak sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.3). Bu kriterlere göre kesin RA tanısını koyabilmek için en az bir eklemde sinovit varlığı gösterilmeli, varsa sinoviti daha iyi açıklayan alternatif tanılar ekarte edilmeli ve en az 6 puan karşılanmalıdır. Erken hastalık dönemindeki bazı hastalar bu kriterler ile RA olarak sınıflandırılmayabilir ancak seçilmiş hastalar yine de tedavi için uygun olabilirler. Olası seronegatif RA hastalarında ayırıcı tanı ve tedavi monitörizasyonu iyi yapılmalıdır. Başka tanılar ile de sınıflandırma kriterlerinde en az 6 puan sağlanabileceği için her hasta

bütüncül değerlendirilmeli ve hasta özelinde tanı ve tedavi süreci planlanmalıdır. RA, klinik bir tanıdır (189).

Tablo 2.3. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri (189)

Kriter	Skor
Eklem dağılımı	
1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği)	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemler sayılmadan; MKF, PIF, 2-5. MTF, ayak 1. interfalangeal, el bileği)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem olmak üzere)	5
Seroloji	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA (Normalin üst sınırının üzerinde)	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA (Normalin üst sınırının en az 3 kat üzerinde)	3
Semptom süresi	
<6 hafta	0
≥6 hafta	1
Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1

Ellerdeki eklem ağrıları çok çeşitli sebeplerle, sık görülen bir rahatsızlıktır. Ayırıcı tanıda ilk yapılması gereken inflamatuvar ve noninflamatuvar sebeplerin ayrılmasıdır. İnflamatuvar sebepler; muayenede sinovit, konstitüsyonel semptomlar ve AFR yüksekliği ile karakterizeyken; noninflamatuvar sebeplerin farkı sinovit olmadan görülen eklem disfonksiyonudur.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken inflamatuvar sebepler arasında; enfeksiyonlar, diğer romatolojik nedenler, paraneoplastik ve kanser tedavisi ilişkili nedenler bulunmaktadır. Viral poliartrit, Lyme artriti, septik artriti olası enfeksiyöz

nedenlerdendir. Enfeksiyöz nedenler için şüphelenme eşiği -özellikle immün-kompromize hastalar için- düşük olmalıdır (190).

Diğer romatolojik tanılar arasında; sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, inflamatuvar miyopati ve mikst bağ doku hastalığı gibi overlap sendromlar vardır. Bu hastalıklarda genellikle döküntü, ağız-göz kuruluğu, miyozit, nefrit gibi sistemik bulgular veya antinükleer antikor (ANA) gibi RA’te sık beklenmeyen otoantikörler tanıya yardımcı olabilir. Gut ve akut/kronik kalsiyum pirofosfat birikim hastalığı (psödogut) gibi kristal artropatiler -özellikle 50 yaş üzerindeki- her inflamatuvar artrit hastasında akla gelmelidir. Kesin tanı sinovyal sıvıda ürat veya kalsiyum pirofosfat kristalleri gösterilerek konulabilir. Klinik olarak bir veya iki eklemde kendini sınırlayan artrit atakları karakteristiktir. Ancak kristal artropatiler sık görüldüğü için eş zamanlı RA ihtimali de akılda bulundurulmalıdır. Polimiyalji romatika (PMR); 50 yaşın üzerinde, özellikle omuz ve kalçalara sınırlı inflamatuvar artritlerde daha ön planda düşünülmelidir. Düşük doz steroidlere hızlı yanıt tanıya yardımcıdır. Reaktif artrit; üretrit veya enterit enfeksiyonu sonrasında başlayan mono-oligoartrit tablosu, asimetrik eklem tutulumu, entezit semptomları, keratoderma blennorrhagica, sirsinat balanit, sakroiliit/spondilit bulguları, HLA B27 varlığı, sosis parmak kliniği durumlarında RA’ten daha ön sırada düşünülmelidir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ilişkili artrit genellikle oligoartiküler büyük eklem tutulumu ile gitse de nadiren periferall poliartrit ile prezente olup RA ile karışabilmektedir ancak kullanılan tedavilerin benzerliği nedeniyle tedavi kararı verirken kesin ayırım yapmak her zaman gerekli olmayabilir. Psöriatik artrit (PsA) hastalarında beklenen döküntüler bazen eklem tutulumundan yıllar sonra başlayabildiği ve bazı PsA hastalarında RF pozitifliği görülebildiği için başlangıçta ayırıcı tanı yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Kesin tanı için karakteristik bulguların eklenmesi beklenebilir ancak tedavi modaliteleri çok farklı olmadığı için başlangıçta geniş spektrumlu tedavi geciktirilmemelidir. Palindromik romatizma; bir veya birkaç eklem bölgesinin, arada günler veya aylar süren semptomsuz periyodlar olacak şekilde saatler veya günlerce süren periartiküler (diğer inflamatuvar sebeplerdeki gibi intraartiküler değil) inflamasyonudur. RF/ACPA pozitifliği görülebildiği için RA ile karışabilmekte olup kalıcı hasar bırakmaması ve ataklar ile ilerlemesi daha çok

otoinflamatuvar hastalıklara benzemektedir. Bazı sarkoidoz hastaları akciğer tutulumundan önce artropati ile prezente olabilir. Kronik sarkoid artropatinin kliniği RA ile benzerlikler taşımaktadır. Tanıyı daha çok sarkoidoza yaklaştıracak klinik bulgular; serumda ACE yüksekliği, akciğer grafisinde saptanabilecek sarkoidoz bulguları, Löfgren sendromu gibi bir akut artrit kliniği olabilir (189–192).

Artralji ve poliartrit paraneoplastik olarak görülebilir. Hipertrofik osteoartropati; clubbing, periosteal yeni kemik yapımı, daha derinden olarak tarif edilen kemik ağrıları, geceleri artan ağrılar ile karakterizedir (193). Miyelodisplastik sendromlarda RA’i taklit eden inflamatuvar poliartrit kliniği görülebilmektedir ve hatta nadiren grafide eroziv değişiklikler ve ACPA pozitifliği de eşlik etmektedir. Persistan sitopeniler ve artrit kontrol altına alınmasına rağmen düşmeyen AFR durumlarında düşünülmelidir (194). İmmün kontrol inhibitörlerinin bazen RA’e benzeyebilen romatolojik yan etkileri olabilmektedir. Tedavinin herhangi bir aşamasında görülebilir, seroloji negatif beklenir (195).

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken noninflamatuvar nedenlerin en önemlisi osteoartrittir (OA). OA’ın RA’ten farkları; sık görülen DİF ve karpometakarpal eklem tutulumu, Heberden nodülleri, sinovit düşündürmeyen sert ve kemiksi eklem muayenesi, inflamatuvar karakterde olmayan artralji, grafi bulguları (osteofitler, kıkırdak kaybına sekonder eklem aralığında daralma) seronegatiflik ve normal AFR’dır. Tetik parmak, karpal tünel sendromu, hipermobilité sendromu, fibromiyalji akla gelmesi gereken diğer noninflamatuvar eklem ağrısı sebepleridir (189,190).

2.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın standardize ve nicel olarak değerlendirilmesi gerekliliği, çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenleri kullanarak hesaplanan değerlendirme araçlarının bulunmasına zemin hazırlamıştır. Bu amaçla kullanılan temel değişkenler; şiş ve hassas eklem sayısı, ağrı ölçümü (görsel analog ölçüm, sayısal derecelendirme ile ölçüm, anket ile ölçüm vb.), hastanın ve değerlendirenin global iyilik hali ölçümü (Sırasıyla PGA ve EGA olarak kısaltılır.),

AFR ölçümüdür. Bu ölçümlerin ve skorlamaların ilk tanı anında ve sonraki periyodik izlemlerde kullanılması tedavi kararlarını kolaylaştırmakta ve hastaların iyilik halini arttırmaktadır.

Bu amaçla kullanılan hastalık aktivite ölçümleri; Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score using 28 joints (DAS28 ESR/CRP), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3), Patient Activity Scale II (PAS II)'dir. Hastanın fiziksel fonksiyonunu belirlemek için 10 veya 20 soruluk sağlık değerlendirme anketi (HAQ, HAQ-II), Multidimensional HAQ (MD-HAQ), HAQ Disability Index (HAQ-DI), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function 10-item Short Form (PROMIS PF10a), Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) kullanılabilir (196).

CDAI; SDAI'inin AFR ölçümü gerektirmeyen, daha basit versiyonudur. Avantajları tamamen klinik olarak hızlıca tedavi kararı verilebilmesi ve AFR'larını etkileyebilen ilaçlardan etkilenmemesidir. Hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklem arasında) 0-10 arasında bir değer verilerek PGA ve EGA kullanılarak ölçülür (SDAI'inde fazladan CRP ölçümü yapılır). 0-76 arasında bir puan verilir; <2,8 remisyona, 2,8-10 düşük hastalık aktivitesi, 11-22 orta şiddette hastalık aktivitesi, >22 yüksek hastalık aktivitesini gösterir (196). 2005'te yapılan bir çalışmada CRP'nin hastalık aktivitesini belirlemeye katkısının minimal olduğu, CDAI ve SDAI'inin benzer performans gösterdiği raporlanmıştır (197).

Orijinal DAS ilk olarak 1990'da yayımlanan bir makalede sunulmuştur. DAS28'den en önemli farkları, eklem tutulumunu değerlendirmek için şiş eklem sayısının yanı sıra palpasyon ve hareket testleri ile hesaplanan Ritchie Articular Index (RAI) kullanılmasıdır ve 44 eklem üzerinden hesaplama yapılır (198). Modifiye DAS (DAS28), aynı ekip tarafından 1995'te yayımlanan bir makalede kullanım kolaylığı öne çıkarılarak önerilmiştir. 28 eklem hesaplama alınır ve daha basit bir formül gerektirir (199). DAS28, ESR ve CRP kullanılarak ölçülebilir. 2017'de yayımlanan bir çalışmada CRP kullanılarak yapılan ölçümün ESR'ye göre daha düşük saptandığı ve cut-off değerlerinin daha düşük olması gerektiği gösterilmiştir. DAS28-ESR'ye göre; >5,1 yüksek hastalık aktivitesini, 3,2-5,1 orta

şiddette hastalık aktivitesini, 2,6-3,2 düşük hastalık aktivitesini, <2,6 remisyonu predikte eder. Çalışmada DAS28-CRP'de yüksek hastalık aktivitesi cut-off değerinin 4,6 olarak alınması önerilmiştir (200). DAS28'in dezavantajlarından en önemlisi kullanılan tedaviye göre aktif eklem hastalığı bulunan hastaların remisyonda gibi ölçülebilmesidir. Özellikle IL-6Ri ve JAKi verilen hastalarda takibin SDAI veya CDAI ile yapılması önerilmektedir. DAS28'in diğer bir dezavantajı formülde şiş eklem, hassas eklem yarısı kadar katsayı verilmesidir. Ancak şiş eklemlerin sayısı inflamasyon seviyesini ve hasar ilerlemesi riskini daha doğru bir şekilde yansıtır (196).

RAPID3 sadece hastanın beyanı doğrultusunda yapılan bir ölçümdür. 10 soruluk HAQ, 0-10 arasında ağrı düzeyinin değerlendirmesi ve PGA ile ölçülür. Toplamın 3'e bölünmesi ile bulunan ortalama değere göre; 0-1 arası remisyonu, 1-2 arası düşük hastalık aktivitesini, 2-4 arası orta şiddette hastalık aktivitesini, 4-10 arası şiddetli hastalığı predikte eder. Özellikle erken hastalıkta DAS28 ve CDAI'ye göre çok daha hızlı bir şekilde benzer düzeyde bilgi sağlaması en önemli avantajdır (201). Ancak irreversibl değişikliklerin olduğu yerleşik hastalıkta hastalık aktivitesi ile korelasyonu zayıftır (202). PAS II de sadece hastanın beyanına dayanan RAPID3 benzeri bir testtir. Niceliksel ölçümler kullanılmayan testlerin en önemli dezavantajı OA, fibromiyalji gibi komorbid durumların skorun yanlış yüksek çıkmasına neden olabilmesidir (196).

Bir hastanın tedaviye yanıt verdiğinin somutlaştırılması, hastalık aktivitesinin belirlenmesi için yapılan ölçümün tekrarıyla veya yanıt için özel kullanılabilecek ölçümlerle yapılabilir. ACR'ın önerdiği yanıt kriterleri; hastalık aktivitesinde %20, %50 ve %70 iyileşme için sırasıyla ACR20, ACR50 ve ACR70'tir. Bu sayılar şiş ve hassas eklem sayılarında en az %20-50-70 azalmayı; görsel ağrı ölçeği, PGA, EGA, ESR veya CRP, fonksiyonel kapasiteyi içeren 5 değişkenin 3'ünde en az %20-50-70 gelişmeyi gösterir. Tedavideki son gelişmelerle birlikte ACR20 düzeyindeki bir yanıt halen ciddi bir hastalık aktivitesi gösterebildiği için anlamlı bir yanıt olarak kabul edilmemektedir. Ancak erken dönemde tedavi yanıtını en iyi ACR20 gösterir. ACR70 yanıtı düşük hastalık aktivitesi ile oldukça koreledir ancak hastanın bu düzeye ulaşması uzun sürebildiği için erken dönemde kullanılmamalıdır (203). EULAR yanıt değerlendirmesi için DAS28'in

kullanılmasını önerir. EULAR'a göre iyi düzeyde yanıt DAS28 skorunda en az 1,2 azalma ve $<3,2$ seviyesine düşüş şeklinde tanımlanır. Orta düzeyde yanıt en az 0,6 azalma ve $<5,1$ seviyesine düşüş şeklinde tanımlanır (204). CDAI veya SDAI skorlarında %50-70-85 gelişme görülmesi sırasıyla minör-orta-majör yanıt olarak tanımlanabilir (205).

Remisyon tanımları klinik çalışmalarda ve rutin pratikte ayrı ayrı uygulanmak üzere ACR ve EULAR tarafından ortaklaşa belirlenmiştir. Klinik araştırmalar için 2023 ACR/EULAR remisyon kriterleri, SDAI $\leq 3,3$ veya şiş eklem sayısı ≤ 1 ve hassas eklem sayısı ≤ 1 ve PGA ≤ 2 ve CRP ≤ 1 olarak; rutin pratikteki remisyon kriterleri, CDAI $\leq 2,8$ veya şiş eklem sayısı ≤ 1 ve hassas eklem sayısı ≤ 1 ve PGA ≤ 2 olarak tanımlanmıştır. (206).

2.9 Tedavi

2.9.1 RA tedavisi

RA tedavisi için EULAR ve ACR gibi çeşitli kuruluşlarca bazı ortak genel prensipler önerilmektedir. Bunlar aşağıda özetlenmiştir (207,208):

- Erken değerlendirme tanı ve tedavi başlangıcı için kritiktir.
- Tedavinin bir romatoloji uzmanı tarafından, hasta ile ortaklaşa şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.
- RA tanısı almış olan tüm hastalara tanıyla birlikte DMARD tedavisinin erken dönemde başlanması önerilir. Başlangıçta herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece tüm hastalara MTX başlanmalıdır. Kontrendikasyon veya erken intolerans durumlarında ön planda LEF veya SSZ düşünülmelidir.
- Treat-to-target (T2T) stratejisi ile öncelikle düşük hastalık aktivitesi ve sonraki aşamada remisyon hedeflenerek, gereğinde erken dönemde hedefe yönelik tedaviler kullanılarak, verilen tedavinin indükleyebileceği komorbiditeler göz önüne alınarak sıkı inflamasyon kontrolü yapılmalıdır.
- Aktif hastalıkta takip 1-3 ay aralıklarla yapılmalı, yeni başlanan veya değiştirilen bir DMARD tedavisinin etkinlik ve tolerabilite değerlendirmesi

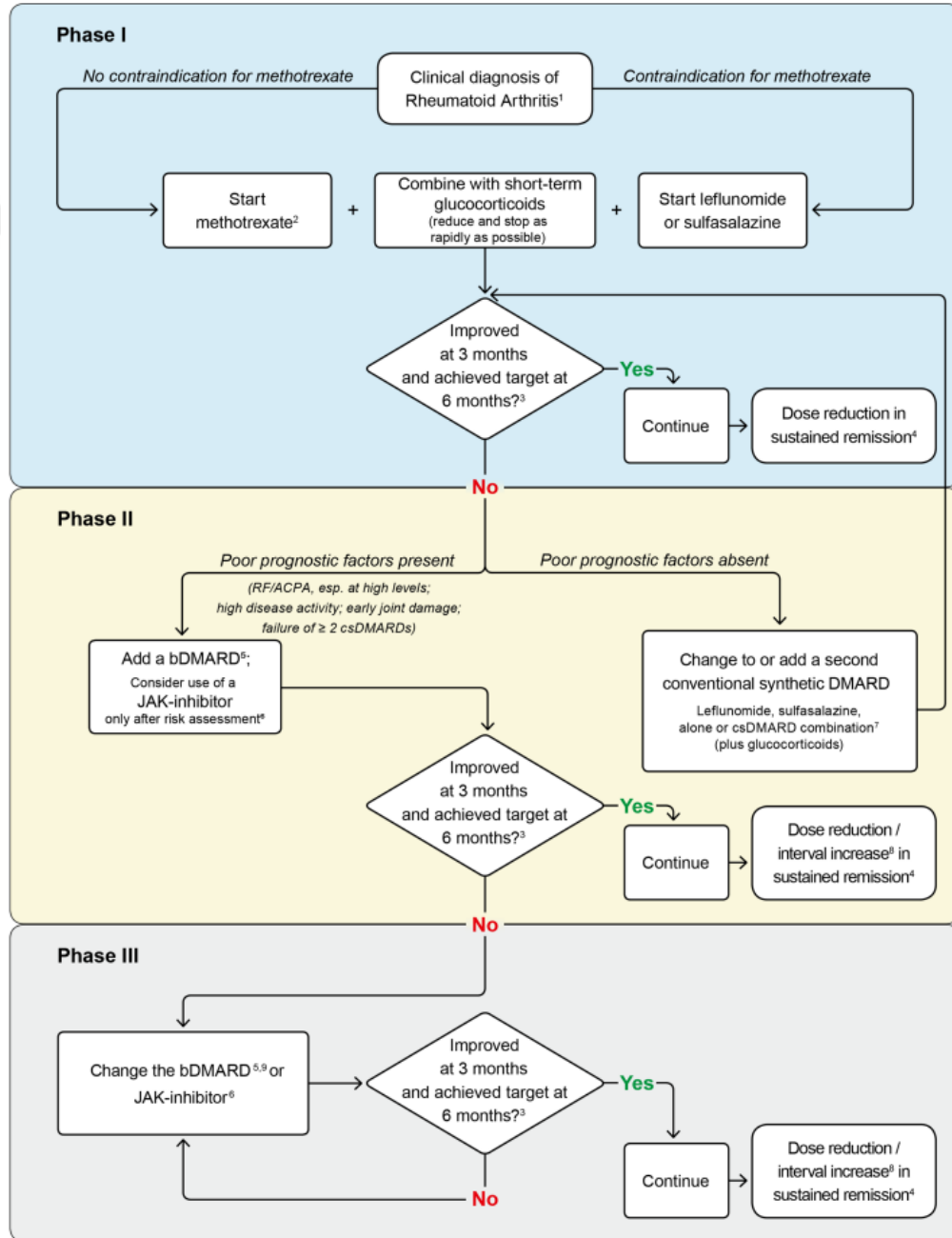
minimum 3 ay sonra yapılmalıdır. 3 ay içerisinde şikayetlerde herhangi bir değişiklik olmazsa veya 6 ay içerisinde hedefe ulaşamazsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

- NSAİİ ve GC gibi antiinflatuar tedaviler sadece DMARD'lara yardımcı olması amacıyla kullanılmalıdır.
- Kısa dönem GC tedavisi sadece csDMARD başlangıcı veya değişimi dönemlerinde klinik olarak mümkün olabilecek en kısa sürede ve dozda kullanılmalıdır.
- İlk başlanan csDMARD tedavisine yanıtızsızlık halinde kötü prognostik faktörler (tedaviye rağmen persistan orta-yüksek hastalık aktivitesi, yüksek değerde AFR, yüksek şiş eklem sayısı, özellikle yüksek titrede RF ve/veya ACPA pozitifliği, erken dönemde erozyon varlığı, 2 veya daha fazla csDMARD tedavisine yanıtızsızlık) yoksa başka bir csDMARD eklenmesi düşünülebilir. Kötü prognostik faktörler varsa bDMARD veya kardiyovasküler olaylar ve maligniteler için risk faktörleri [65 yaş üzeri, sigara öyküsü, kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, obezite vb.), malignite öyküsü (başarılı şekilde tedavi edilen melanom dışı cilt kanserleri hariç), tromboembolik olaylar için risk faktörleri (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, malignite, kalıtsal yatkınlık, oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi, büyük ameliyat ve immobilité)] dikkate alınarak targeted synthetic DMARD (tsDMARD) tedaviye eklenmelidir. bDMARD veya tsDMARD tedavisine yanıtızsızlık halinde başka bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş düşünülebilir. TNFi veya IL-6Ri kullanan hastalarda yanıtızsızlık halinde başka bir TNFi/IL-6Ri için değişim veya ikinci ajan olarak ekleme seçenekleri değerlendirilebilir (Şekil 2.15).
- En az 6 ay boyunca remisyonunda kalan hastalar DMARD doz azaltımı ve takibinde kesilmesi açısından değerlendirilmelidir.

RA tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış DMARD tedavileri şunlardır (208):

- csDMARD'lar: Hidroksiklorokin (HCQ), Sülfasalazin (SSZ), Metotreksat (MTX), Leflunomid (LEF)

- bDMARD'lar: TNFi [Etanersept (ETA), Adalimumab (ADA), İnfliksimab (INF), Golimumab (GOL), Sertolizumab (CER)], T hücre kostimülatör inh. [Abatasept (ABA)], IL-6Ri [Tosilizumab (TCZ), Sarilumab (SAR)], anti-CD20 antikoru [Rituksimab (RTX)]
- tsDMARD'lar: JAKi [Tofasitinib (TOFA), Barisitinib (BARI), Upadasitinib (UPA)]



Şekil 2.15. 2022 EULAR RA yönetimi kılavuzunda önerilen tedavi şeması (207).

RA kontrolünde en az farmakolojik tedaviler kadar non-farmakolojik tedaviler de önemlidir. Hasta eğitimi, psikososyal destek, fiziksel aktivite ve egzersiz, fizik tedavi, uygun nütrisyon ve diyet önerileri non-farmakolojik müdahaleler arasında sayılabilir. Hastalık ve kullanılan tedaviler hakkında hastaya eğitim vermek ve tedavi süresince psikososyal destekte bulunmak hekim-hasta ilişkisini güçlendirir, tedaviye uyumu artırır, halsizlik ve yorgunluk hissini azaltır, ağrı hissini azaltır ve sonuç olarak tedaviden alınan verimi maksimize eder ve engellilik ihtimalini düşürür. Aerobik ve direnç egzersizleri tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Artralji ve eklemde katılık hissi, hastayı o eklemi kullanmamaya itmektedir ve sonuç olarak eklem hareketlerinde azalma, kontraktürler ve kas atrofileri gelişebilmektedir. Haftada 150 dakika orta-şiddetli veya 75 dakika şiddetli fiziksel aktivite -haftada en az 3 kez olmak üzere- önerilmelidir. Eklem açıklığını koruma egzersizlerinin; izometrik, izotonik ve izokinetik kas gücü artırma egzersizlerinin haftada en az bir veya iki kere yapılması önerilmelidir. RA hastaları sedanter yaşama eğilimindedir ancak bu kliniği kötüleştirmektedir. İnflame eklemi dinlendirmek (atel vb. ile) iyileşmeyi hızlandırabilir ancak genel istirahat önerilmemelidir. Fizik tedavi uygulamaları hastaya spesifik planlanan egzersizlerin yanı sıra sıcak veya soğuk uygulama, tenosinoviti yatıştırmak için ultrason, deformiteyi önlemek veya fonksiyonelliği iyileştirmek için atelleme, sekonder kas spazmları için gevşeme teknikleri uygulamaları ile tedaviye yardımcı olur (209). Obezite eklemler üzerindeki stresi artırarak deformite ihtimalini artırır. Aynı zamanda obezite düşük tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Kilo kaybı ile tedavi yanıtı iyileştirilebilir (210). RA tedavisi için çeşitli diyet önerileri yapılmıştır ancak çoğu henüz yeterli kanıt düzeyinde değildir. En önemli kanıtlar omega-3 yağ asitleri üzerinedir. Balık yağı (eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit) eklenen bir diyetin; semptomlarda rahatlama, araziidonik asit metabolitleri ve sitokinlerde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (211). 2015'te yayımlanan çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, 139 yeni başlangıçlı RA hastası uygun DMARD tedavileri ile birlikte yüksek doz (5,5 g/gün) ve düşük doz (0,4 g/gün) balık yağı eklenmiş diyet verilmek üzere iki gruba ayrılmış; yüksek doz balık yağının remisyon ve düşük hastalık aktivitesi ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (212). RA hastalarına

sebze ve meyve açısından zengin, vücuttaki genel inflamasyonu ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltan “Akdeniz diyeti” önerilmelidir (209).

Non-biyolojik veya biyolojik DMARD tedavilerine başlamadan veya doz arttırımı yapmadan önce bazı testler yapılmalıdır. Total kan sayımı, serum kreatinin, aminotransferazlar, ESR, CRP, lipid paneli (IL-6Ri ve JAKi tedavileri öncesi); hepatit B (DMARD dışında ≥ 20 mg prednizon veya eş değeri GC öncesinde de bakılmalı) ve hepatit C taraması; oftalmolojik muayene (HCQ tedavisinin ilk yılında); latent tüberküloz taraması bu testler arasındadır. Aynı zamanda hastaların kardiyovasküler hastalık riskini düşürmek için SCORE2 risk düzeyi hesaplanmalı (tansiyon ölçümü, lipid paneli ölçümü, diyabet taraması sonuçları ile) ve gerekli tedaviler (dislipidemi tedavisi, asetilsalisilik asit profilaksisi, RAS blokajı vb.) başlanmalıdır. Hem RA hem de RA tedavisi için kullanılan ajanlar osteoporoz risk faktörüdür. Hastalar tanı ve tedavi süresince mutlaka taranmalı, uygun kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalı, gereğinde kemik yıkımını önleyici veya yapımını arttırıcı tedaviler başlanmalıdır. Tüm hastalara kırık riskini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişikliği önerileri yapılmalıdır (208).

İmmünsüpresif tedavi öncesinde hasta özelinde gerekli erişkin aşılamalara (pnömokok, meningokok, H. İnfluenza, tetanoz ve difteri, influenza, COVID-19, hepatit A, hepatit B, RSV) başlanmalı ve süreç içerisinde tamamlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavilerin aşılarda etkinliğini azaltabileceği akılda tutulmalıdır. İmmünsüpresif hastalarda varicella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak gibi canlı aşılarda kontrendikedir. Aşılı olmayan hastalar gereğinde tedavi başlangıcından en az 2-4 hafta önce aşılanmalıdır (213).

NSAİİ ve/veya GC gibi antiinflamatuvar tedaviler tedavi başlangıcında veya alevlenmelerde, inflamasyonu hızlıca kontrol altına almak ve DMARD’ın etkisi başlayana kadar hastayı rahatlatmak için kullanılabilir ancak uzun dönemde hastalığı kontrol altına aldıkları veya eklem hasarını engelledikleri gösterilememiştir. RA hastalarının ağrı kontrolü için DMARD, NSAİİ, parasetamol ve GC tedavileri genellikle yeterli olmaktadır. Bu nedenle gereksiz opioid kullanımından kaçınılmalıdır. NSAİİ’ler gastrointestinal, renal veya kardiyovasküler nedenlerle kontrendike olmadığı sürece aktif RA hastalarında tam

dozda kullanılmalıdır. GC kullanımı, peptik ülser öyküsü gibi gastropati riskinin arttığı durumlarda selekoksib gibi bir selektif COX-2 inhibitörü kullanılmalıdır. Maksimum dozlar; ibuprofen için 2,4-3,2 g/gün, naproksen için 1-1,5 g/gün, meloksikam için 15 mg/gün, selekoksib için 400 mg/gün olarak örneklendirilebilir. Maksimal analjezik ve antiinflamatuvar etki genellikle 10-14 içinde başlar. Başlangıçta GC gereği görülmeyen bir hastada NSAİİ başlangıcından 2 hafta sonra yeterli semptomatik rahatlama sağlanamazsa GC ile tedavi önerilmelidir (207,208).

Kalıcı olabilecek yan etkiler (osteoporoz, enfeksiyona yatkınlık, diyabet, hipertansiyon, hiperkortizolizm gibi), morbidite ve mortalite artışları göz önüne alındığında; GC'lerin -eski rutin köprüleme tedavisi önerisinin aksine- kısa veya uzun dönemde csDMARD tedavileri ile başlanmaması, başlanırsa klinik olarak mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılması önerilmektedir. Alevlenmelerde oral GC tedavisine genellikle 5-20 mg/gün prednizon (veya eş değeri) dozuyla başlamak yeterli olmaktadır. Semptom kontrolü sağlandığında hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) aksın baskılanması ve sonucunda adrenal yetmezlik gelişmesi ihtimali göz önüne alınarak doz azaltma ve ilacı kesme sürecine girilmelidir. Günlük oral GC'lerden kaçınılması gereken veya hızlı antiinflamatuvar yanıtı ihtiyaç duyulan hastalarda intramüsküler veya intraartiküler depo GC preparatları kullanılabilir (207,208).

Başlangıç DMARD tedavisi herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça MTX olmalıdır. MTX kontrendike olan durumlar; gebelik planlayan veya uygun kontrasepsiyon kullanmayan kadınlar, gebeler, karaciğer hastalığı veya aşırı alkol kullanımı olan hastalar ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) <30 ml/dk olan kronik böbrek hastalarıdır. Hastalık aktivitesine, yaşa ve vücut yüzey alanına göre değişmekle birlikte başlangıç dozu oral yoldan 7,5-15 mg/hafta (Çoğunlukla 15 mg/hafta ile başlanılır.) olmalıdır. Aylık takiplerle haftalık doz gereğinde 2,5-5 mg arttırılabilir ve maksimum 25 mg/hafta dozuna çıkılabilir. Tek seferde daha düşük doz kullanmanın ilacın absorpsiyonunu ve tolerabilitesini arttırdığı gösterilmiştir, bu nedenle haftanın aynı günü içerisinde bölünmüş dozlar şeklinde ilaç alımı önerilebilir. Planlanan haftalık dozu almanın 24 saatten uzun sürmesi karaciğer toksisitesi riskini arttırmaktadır. MTX ile birlikte her hasta folik asit takviyesi kullanılmalıdır. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle intolerans halinde subkutan

yoldan uygulama önerilmelidir ancak öncelikle tercih edilen yol oral olmalıdır. İntolerans halinde başka bir csDMARD'a geçmeden önce ilacın doğru kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalı, subkutan yol denenmeli ve folik asit replasman dozu arttırılmalıdır. MTX kullanan hastalar kemik iliği, karaciğer ve akciğer toksisitesi açısından yakın takip edilmelidir (207,208).

Hastalık aktivitesi yüksek hastalarda tedaviye MTX ile birlikte SSZ ve HCQ (üçlü csDMARD tedavisi) veya bir bDMARD ile başlanabilir. Ancak hastaların çok büyük bir kısmında tedaviye sadece MTX ile başlamak yeterli olmaktadır. Bunun nedenleri; monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda kalıcı dejenerasyon gelişmeden ek tedavilerin eklenebilmesi, uzun süreli takiplerde başlangıçta kombinasyon ve takipte eklenen tedaviler arasında morbiditede anlamlı fark görülmemesi, aynı anda başlanan tedavilerde olası bir alerjik reaksiyon veya toksisitenin kaynağını belirlemenin zorlaşması ve kombinasyon ile tedaviye başlamanın maliyet etkin olmamasıdır. Üçlü tedavinin tedaviye beklenen yararı sağlayamaması ve yol açtığı yan etkiler nedeniyle son yıllarda kullanım alanı oldukça daralmıştır (207,208).

Tedaviye MTX ile başlamak mümkün olmadığında teorik olarak LEF, SSZ, HCQ, TNFi ve hatta JAKi ile tedaviye başlanabilir ancak optimal tedavi başlangıcı konusunda yeterli veri yoktur. Genellikle kontrendike olmadıkça başlangıçta non-biyolojik bir ajan (LEF veya daha az sıklıkla SSZ) kullanılmaktadır. HCQ monoterapisi (en fazla 5 mg/ideal kg/gün dozunda, 200-400 mg/gün) de düşük aktiviteli hastalıkta ve kötü prognostik faktörü olmayan hastalarda kullanılabilir. Maliyet kısıtlamaları olmayan bir ortamda, orta şiddette veya şiddetli aktif hastalıkta, csDMARD tedaviler kontrendike olduğunda veya fonksiyonel bozukluk varlığında tedaviye TNFi ile başlanması önerilmektedir. İlacı nötralize eden antikor geliştirme ihtimalinin ve ciddi enfeksiyon ihtimalinin düşük olması nedeniyle TNFi tedavileri arasında ilk seçenek ETA olmaktadır; ardından sırasıyla ADA, CER ve GOL düşünülebilir. Kimerik bir monoklonal antikor olan INF, antikimerik antikorlar gelişmesi ihtimali nedeniyle monoterapide önerilmez (207,208).

LEF tedavisi 20 mg/gün dozunda oral yoldan kullanılmaktadır, intolerans halinde 10 mg/gün dozuna düşülebilir. Orta şiddette veya şiddetli aktif RA

tedavisinde kötü prognostik faktörlerin varlığından bağımsız olarak LEF'in SSZ'den daha etkin olduğu gösterilmiştir. LEF'in yan etki profili böbrek yetmezliğinde daha güvenli olması dışında MTX ile benzerdir (207,208).

SSZ tedavisi, MTX ve LEF ile tedaviye başlanamadığı (ciddi karaciğer hastalığı, gebelik) ve hastanın oral ilaç kullanma isteğinin olduğu durumlarla sınırlandırılmalıdır. Tedaviye 2x500 mg dozunda başlanıp haftada bir 500 mg doz arttırarak 3000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. SSZ için olası önemli yan etkiler idiosenkratik olarak cilt reaksiyonları, agranülositoz ve hepatit; doza bağımlı olarak gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, lökopeni ve anemidir. Alevlenme nedeni olabileceği için olası bir SLE ön tanısında kullanılmamalıdır.

Rutin pratikte genellikle MTX ve/veya HCQ ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (207,208). 1996'da yayımlanmış bir çalışmada, MTX monoterapisi ile SSZ-HCQ kombinasyonunun benzer etki gösterdiği ve MTX'in kontrendike durumlarda MTX yerine tercih edilebileceği raporlanmıştır (214). Ancak son yıllarda biyolojik ajanlara erken geçme stratejisi daha ön planda değerlendirilmektedir (207,208).

Maksimum dozda ve optimum uygulama yolunda MTX (veya başlangıçtaki başka bir csDMARD stratejisi) kullanılmasına rağmen 3-6 ay içerisinde beklenen yanıt görülmeyen hastalarda tedaviye; SSZ ve HCQ ikilisi (Kötü prognostik faktörler yoksa), bir bDMARD veya nadiren bir tsDMARD eklenebilir (mevcut csDMARD kesilmeden). csDMARD monoterapisine dirençli hastalarda, kontrol altına alınmazsa uzun vadede yönetimi zor olabilecek hastalık aktivitesinin hızlı bir şekilde kontrolü ve eklem hasarı ve kardiyovasküler hastalık gibi sekellerin önlenmesi gibi nedenlerle bir biyolojik ajan başlanması -genellikle MTX tedavisine bir bDMARD eklemek şeklinde- daha sık tercih edilmektedir. Eski kılavuzlarda csDMARD'a ek tedavi gereken hastalara JAKi ile bDMARD'lar eşit öneri düzeyiyle önerilirken, yüksek majör olumsuz kardiyovasküler olay (MACE) ve TNFi'lerine göre artmış malignite riski bulguları nedeniyle son yıllarda JAKi'leri (özellikle TOFA) bir miktar geri planda kalmıştır. Bir bDMARD veya tsDMARD ile tedavi edilen ve hedefte olmayan hastalarda, aynı sınıftan başka bir ilaca değişim yerine farklı sınıfa geçilmesi önerilmektedir (düşük kanıt düzeyli öneri) (207,208).

csDMARD tedavisi sonrasında en az iki b/tsDMARD (farklı etki mekanizmalı) tedavisine yanıtızsızlık, aktif/progresif hastalık bulguları (DAS28-ESR>3,2 veya CDAI>10, AFR ve görüntülemelerde aktif inflamasyon bulguları, GC tedavisini azaltamama, hızlı radyolojik progresyon, iyi kontrol edilen hastalığa rağmen hayat kalitesini etkileyen RA semptomları), romatolog ve/veya hasta tarafından hastalık yönetiminin problemlili olarak algılanması tedavisi zor (difficult-to-treat, D2T) RA olarak tanımlanır. D2T olarak değerlendirilen RA hastalarının yönetiminde yanlış tanı, eş zamanlı RA aktivasyonunu taklit edebilecek veya inflamasyonu arttıracabilecek hastalık olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşam kalitesini etkileyebilecek tüm komorbiditeler tedavi edilmeye çalışılmalıdır. İki adet farklı hedeflere yönelik b/tsDMARD ajan kullanıldıysa, ikisinden de farklı bir hedefe yönelik üçüncü bir ajan denenmelidir. Üçüncü veya daha sonraki sıralarda kullanılan b/tsDMARD ajanlar güvenli olan en yüksek dozunda kullanılmalıdır. Farmakolojik ajanların yanında non-farmakolojik müdahaleler de uygulanmalıdır. D2T RA hastalarının optimal tedavisi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (215).

MTX'in romatoid nodülozisi hızlandırdığına yönelik gözlemler vardır; ancak subkutan nodülleri olan bir hastada halen MTX ilk aşamada düşünülmelidir. Progresif subkutan nodüller halinde MTX dışı DMARD'lara geçilebilir. Halihazırda NYHA class III veya IV kalp yetmezliği olan veya süreç içerisinde kalp yetmezliği gelişen hastalarda, kalp yetmezliğini kötüleştirebildiği gözlemlerine dayanılarak TNFi kullanılmaması önerilmektedir. Bu hastalara yeni biyolojik ajan başlanacağı veya biyolojik ajan değişimi gereken durumlarda non-TNFi bDMARD veya tsDMARD başlanmalıdır. Lenfoproliferatif hastalık öyküsü olan hastalarda ilk seçenek DMARD olarak RTX önerilmektedir. Hepatotoksisite riski göz önüne alındığında, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda MTX kullanımı; karaciğer enzimlerinin ve fonksiyon testlerinin normal olduğu, evre 3 veya 4 karaciğer fibrozisin olmadığı hastalarla sınırlandırılmalıdır ancak bu hastalarda daha yakın takip gerekmektedir. Son 12 ay içerisinde ciddi bir enfeksiyon öyküsü olan ve orta-yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda biyolojik ajan veya GC başlamak yerine mevcut tedaviye yeni bir csDMARD eklemek daha güvenlidir. Halihazırda gelişmiş olan akciğer hastalığı durumunda MTX ilişkili pnömonit ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak MTX'in

yüksek etkinliği ve üstün uzun dönem güvenlik profili, diğer ajanların da akciğer hastalığı yapabilme ihtimali göz önüne alındığında; hafif şiddette ve stabil hava yolu veya parankimal akciğer hastalığı durumunda inflamatuvar artrit tedavisi için ilk aşamada MTX önerilmektedir (207,208).

2.9.2 RA-ILD tedavisi

RA-ILD tedavisi için uluslararası bilimsel çevreler tarafından önerilmiş olan bir tedavi algoritması henüz yoktur.ILD progresyonuna, eklem hastalığına, ekstraartiküler diğer komplikasyonlara ve komorbiditelere göre multidisipliner yaklaşım ile tedavi bireyselleştirilmelidir. Tüm hastalarda geçerli olan öneriler uygun RA tedavisi ve pulmoner destek tedavileridir. Altta yatan romatoid artrit yüksek aktiviteli olması RA-ILD insidansını arttırmaktadır ve prognozunu kötüleştirmektedir. Tedavide ilk amaç düşük RA aktivitesi veya remisyon olmalıdır (216,217). Hasta eğitimi, pulmoner rehabilitasyon, fizyoterapi (göğüs fizyoterapisi, hava yolu temizliği, insentif spirometre), sigara bırakma desteği, egzersiz önerileri (aerobik egzersizler, direnç egzersizleri, yoga, tai chi), palyatif destek (öksürük, ağrı, hava açlığı gibi semptomların tedavisi), aşılama (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, influenza, COVID-19, pnömokok, VZV, RSV), gastroözofageal reflü yönetimi, gereğinde PCP profilaksisi ve oksijen desteği tüm RA-ILD hastalarına yapılmalıdır (218).

RA hastalarında PFT anormallikleri veya çok erken dönem HRCT bulgularının yaygın görülmesi nedeniyle kimin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek her zaman kolay olmamaktadır. 2014'te yayımlanan bir çalışmada bu sorunu çözme amacıyla, 2013'teki Amerika ve Avrupa ortak İPF kılavuzundaki hastalığın klinik davranışı ve buna yönelik tedavi ve izlem stratejisi tablosunun RA-ILD için bir uyarlaması kullanıma sunulmuştur (Tablo 2.4). Örnek olarak bu çalışmaya göre; asemptomatik, hafif RA-ILD (örn. hafif dispne veya öksürük; $\geq$ %70 VC, akciğer volümleri ve DLCO) hastalarında herhangi bir antiinflamatuvar veya antifibrotik tedaviden önce, klinik ve PFT (Herhangi bir bozulma halinde HRCT) ile takip önerilebilir. Benzer şekilde stabil RA-UIP hastaları da yakın klinik ve PFT izlemi ile takip edilebilir (219).

Tablo 2.4. RA-ILD klinik davranışına göre tedavi hedefleri ve izlem stratejisi (219)

Klinik davranış	Tedavi ve tedavi hedefi	İzlem stratejisi
İrreversibilite riski olan ancak potansiyel olarak reverzibl hastalık (örn. ilaç aracılı akciğer hastalığı)	Sebep ortadan kaldırılmalı, değişiklikleri geri çevirebilecek bir yanıt elde etmek için tedavi başlanmalı	Hastalığın regrese olduğunun onaylanması için kısa dönem (3-6 ay) gözlem veya gereğinde palyasyon
Progresyon riski olan reverzibl hastalık (örn. RA-selüler-NSIP, bazı RA-fibrotik-NSIP'ler, RA-OP)	Yanıt elde etmek için tedavi başlanmalı, takibinde uzun dönem tedavi planlanmalı	Tedavi yanıtını onaylamak için kısa dönem gözlem. Kazanımların korunduğunun takibi için uzun dönem gözlem
Stabil rezidüel hastalık (örn. bazı RA-fibrotik-NSIP'ler ve bazı RA-UIP'ler)	Stabilse tedavi edilmemeli, mevcut durumun korunması hedeflenmeli	Hastalığın seyrini değerlendirmek için uzun dönem gözlem yapılmalı
Stabilizasyon potansiyeli olan progresif, irreversibl hastalık (örn. bazı RA-fibrotik-NSIP'ler ve bazı RA-UIP'ler)	Stabilize etme amacıyla tedavi denenmesi düşünülmeli	Hastalığın seyrini değerlendirmek için uzun dönem gözlem yapılmalı
Tedaviye rağmen progresif, irreversibl hastalık (RA-DAD, çoğu RA-UIP, bazı RA-fibrotik-NSIP'ler)	Progresyonu yavaşlatma amacıyla, kontrendike olmayan durumlarda ve seçilmiş hastalarda tedavi denenmesi düşünülmeli	Hastalığın seyrini değerlendirmek için kısa (DAD) veya uzun dönem gözlem yapılmalı, transplant ihtiyacı değerlendirilmeli, efektif palyasyon yapılmalı

Daha ciddi ve progresif ilerleyen non-fibrotik RA-ILD hastaları için antiinflamatuvar tedaviler [mikofenolik asit (MMF), RTX gibi], fibrotik RA-ILD hastalarında antiinflamatuvar veya antifibrotik tedaviler önerilebilir. Fibrozis baskın hastalığı olanlarda oluşan hasarın irreversibl olması immünsüpresif tedavi kararını etkilememelidir. İPF'den farklı olarak RA-UIP hastalarında uygun tedavi ile PFT ve HRCT'de stabilizasyon sağlanabilmektedir ancak antiinflamatuvar veya antifibrotik tedavilerin kıyaslaması ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. MMF veya RTX gibi bir immünsüpresif tedavinin “add-on” başlanması, hastaya zararı olmayacağına veya ekstrapulmoner hastalık tedavisi için gerekli olacağına

düşünülmelidir. Ancak halihazırda yüksek düzeyde immünsüpresif tedavi alanlar ve progresif fibrotik hastalığı olanlara antifibrotik tedavi eklenmelidir. Genç yaş, semptomların ve PFT veya HRCT progresyonunun son 3-6 ay içerisinde olması (reverzibl) verilen tedavinin faydalı olma olasılığını arttırmaktadır (218,219).

RA-ILD tedavisinde GC'lerin yeri net değildir. İlk olarak 2008'de The British Thoracic Society tarafından yayımlanan kılavuzda, tüm hastalara 0,5 mg/kg/gün dozunda 1-3 aylık ilk sıra prednizolon tedavisi önerilirken (220); sonraki çalışmalar özellikle RA-UIP hastalarında GC'in önemini azaltmıştır. NSIP, OP, LIP paternindeki; non-steroid immünsüpresif tedavinin etkisinin hemen başlamasının beklenemeyeceği hastalarda, MTX veya bDMARD ile kısa süreli kombinasyonu olgu bazında değerlendirilebilir (221). 2023'te yayımlanan ACR sistemik otoimmün romatolojik hastalıklarda (SARD) ILD tedavi kılavuzunda; sistemik skleroz ILD hastaları dışındaki (renal krizi tetiklememek amacıyla) tüm SARD-ILD hastalarına ilk basamakta kısa dönem GC önerilmektedir. RA-UIP hastalarında kullanılmayabileceği söylene de tüm katılımcıların böyle düşünmediği özellikle belirtilmiştir. Hızlı-progresif ILD hastalarında IV GC (3-5 gün boyunca 500-1000 mg/gün dozunda pulse metilprednizolon) ile birlikte bir veya iki immünsüpresif [RTX, IV siklofosamid (CYC), intravenöz immünoglobulin (IVIG), MMF, JAKi] önerilmektedir. GC tedavisi verilen hastalarda PCP pnömonisi takibi ve profilaksisi atlanmamalıdır (218,221).

MTX'in pulmoner toksisite oluşturması ile ilgili endişeler ilk olarak 1983'te ortaya çıkmıştır (222). İlerleyen çalışmalarda RA-ILD profilaksisi ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu, MTX kullanan hastalarda ILD gelişiminin geciktiği ve MTX'in RA-ILD hastalarında medyan sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle herhangi bir kontrendike durum olmadıkça RA-ILD hastalarında MTX tedavisi kesilmemelidir. Ancak %0,3 oranında gelişebilecek MTX aracılı pnömonit riski tüm hastalarda dikkate alınmalıdır, olası MTX pnömonitini tolere edemeyecek hastalarda MTX kullanılmamalıdır. Yine de bazı otörler (ACR dahil) tarafından kötüleşen bir akciğer hastalığı halinde kesilmesi önerilmektedir. LEF'in ILD'ye sağladığı yarar belirsizdir ancak nadiren ILD gelişimini veya kötüleşmesini tetikleyebileceği görülmüştür. Bu nedenle RA-ILD hastalarında kullanılması önerilmemektedir (218,221).

TNFi ilaçlar çoğu romatolog tarafından RA tedavisinde biyolojik ajan tedavisinin ilk basamağı olarak görülmektedir ancak ILD hastalarında alevlenme ihtimalini ve mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (184,223,224). RA-ILD hastaları için non-TNFi bDMARD ajanlar daha ön planda düşünülmelidir, halihazırda TNFi kullanırken ILD tanısı alan hastalarda ilaç değişimi yapılmalıdır (221). 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda, TNFi alırken ILD gelişen vakalarda ekstrapulmoner manifestasyonlar için ilacın devam edilebileceği de önerilmektedir (218).

14 gün aralıklarla, 2 kez, 1'er gram RTX infüzyonunun birçok çalışmada pulmoner fonksiyonlarda bozulmayı yavaşlattığı ve hatta bazı hastalarda iyileşmeyi sağladığı bulunmuştur (225–228). RTX ile diğer immünsüpresif tedavileri karşılaştıran RKÇ'lara ihtiyaç halen devam etmektedir ancak şimdiki bilgilerle ilk sırada kullanılabilecek ajanlar arasında gösterilmektedir (218,221).

ABA, bazı kaynaklarda RTX ile birlikte ilk sırada kullanılabilecek tedaviler arasında gösterilmektedir. Buna yönelik kanıtlar özellikle son 10 yılda birikmeye başlamıştır. 2016, 2019 ve 2020'deki çalışmalarla ABA'nın HRCT progresyonunu oldukça yavaşlattığı ve PFT'lerinde stabilizasyon ve iyileşmeleri sağlayabildiği gösterilmiştir (229–231). Son olarak Eylül 2023'te yayımlanan bir çalışmada, UIP ve NSIP paternindeki hastalarda eşit derece etkili olduğu bulunmuştur (232). Ancak 2019'da yayımlanan bir vaka serisinde MTX ve ABA'nın RA hastalarında ILD riskini arttırabileceği gösterilmiştir (230). 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda ise ilk sırada kullanılmaması önerilmektedir (218).

IL-6Ri olan TCZ'nin RA-ILD üzerindeki etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar vardır. 2012'de TNFi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada progresyon veya alevlenmeyi önlediği bulunmuşken, 2015'te benzer bir çalışmada fark görülmemiştir (224,233). 2024'teki bir çalışmada ise TCZ tedavisi ile RA aktivitesinde ve KL-6 düzeylerinde önemli derecede iyileşme görüldüğü raporlanmıştır (234). Şimdiki bilgilerle TCZ ikinci sıra ajan olarak değerlendirilmektedir (218).

JAKi ilaçlar RA tedavisinin en güncel ilaçlarıdır. RA-ILD üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmalar diğer etkili ajanlar ile karşılaştırıldığında JAKi ilaçların

non-inferior olduklarını göstermiştir (235–237). JAKi ile ilgili son dönemdeki en önemli çalışmalardan biri Mart 2023'te yayımlanmıştır; 28 bin RA hastasının retrospektif incelendiği çalışmada, tüm b/tsDMARD tedaviler arasında en düşük ILD insidansı TOFA alan hastalarda raporlanmıştır (238). Ancak bu etkilerin gerçekliğini görebilmek için prospektif RKÇ'lara ihtiyaç devam etmektedir. 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda ikinci sırada önerilmektedir (218).

MMF, T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek etki gösteren bir antimetabolittir. RA'in artiküler manifestasyonlarında etkili olduğu gösterilmemiştir ancak CTD-ILD hastalarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. ILD endikasyonu için; 2x500 mg dozunda başlanır, hasta tolere ettiği ölçüde hedef doz olan 2-3 g/gün dozuna çıkılmalıdır. RA-ILD'ye yönelik kanıtlar az hasta sayılı birkaç çalışmadan gelmektedir. Örneğin 2013'te yayımlanan 125 hastalık CTD-ILD (18 adet RA-ILD hastası içermekte) kohortunda, hem UIP hem de non-UIP hastalarda PFT stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (239). GC ve azatioprin (AZA) ile yapılan karşılaştırmalarda, MMF'in etki ve yan etki açılarından daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (240,241). Ancak b/tsDMARD tedavileri (özellikle ABA ve RTX) ile karşılaştırmalı RKÇ'lara ihtiyaç halen devam etmektedir. 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda ilk sırada kullanılması önerilen tedaviler arasında gösterilmektedir; eğer ilk sırada kullanılmadıysa -düşük kanıt düzeyi olduğu belirtilerek- ikinci basamakta ilk sırada seçilmesi önerilmektedir (218).

AZA (50-200 mg/gün), RA tedavisi için MTX'ın kontrendike olduğu durumlarda (özellikle gebelik) nadiren kullanılabilen pürin metabolizma antagonistidir (208). ILD tedavisinde kullanımı ile ilgili çekinceler 2012'de yayımlanan pulmoner fibroziste prednizon, AZA ve N-asetilsistetin tedavilerinin kombine kullanılmasını araştıran PANTHER çalışması ile artmaya başlamıştır. Bu çalışma, artan ölüm ve hospitalizasyon oranları nedeniyle planlanandan erken sonlandırılmıştır (242). Ancak 2023'te yayımlanan bir çalışmada RA-ILD hastalarına etkisinin RTX ve MMF ile benzer olduğu bulunmuştur (243). AZA tedavisi ACR tarafından halen ilk sırada önerilen tedaviler arasındadır (218)

Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörü tedavilerin RA tedavisinde MTX ile kombinasyonunda yararlı olduğuna yönelik çalışmalar vardır ancak ILD hastalarında nadiren kullanılmaktadır (244–246). 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda kullanılması önerilmemektedir (218).

DNA alkalinizasyonu ve hasarı sonucuyla hücre döngüsünü inhibe ederek etki gösteren siklofosfamid (CYC); fulminan RA-ILD hastalarında, mevcut akciğer kapasitesini koruma amacıyla, en fazla altı ay süreyle kullanılabilir. Ancak enfeksiyon riski, sitopeni, hemorajik sistit gibi yan etkilerin riskinin artması nedeniyle kullanımı hayatı tehdit eden hastalık durumlarıyla veya ciddi bir yarar beklendiği durumlarla sınırlandırılmalıdır (218,247,248). CYC ile benzer şekilde IVIG ve plazmaferez tedavilerinin de ILD etkinliğine yönelik yeterli veri yoktur, kullanımı fulminan hastalarla sınırlandırılmalıdır (218).

Progresif fibrozis durumlarında öncelikle nintedanib (NIN) olmak üzere antifibrotik tedaviler geciktirilmemelidir. HRCT’de bal peteği görünümü varlığı veya yokluğu fark etmeksizin traksiyon bronşiektazisi içeren retiküler anormallikler ve tedaviye rağmen FVC’de %10 düşüş beklenmesi durumunda NIN başlanması önerilmektedir (221). 663 hasta içeren INBUILD çalışmasında; 52 hafta boyunca NIN tedavisinin diğer fibrozis yapan hastalıklarla birlikte RA-ILD’ye etkisi araştırılmıştır. Progresif fibrozan otoimmün ILD hastalarında NIN tedavisinin; FVC’deki düşüş oranını plaseboya göre %57 oranında (UIP benzeri fibrotik paterni olan hastalarda %60,7, diğer fibrotik paternlerde %48,8) azalttığı, sekonder olarak ILD akut alevlenmesi ihtimalini ve toplam mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (249). INBUILD çalışmasından iki yıl sonra yayımlanan post hoc alt grup analizinde 89 adet RA-ILD hastası değerlendirilmiş, NIN’in FVC düşüşünü azaltma oranı %59,8 olarak bulunmuştur (250). INBUILD çalışmasında ortaya çıkan yararların uzun dönemde devam edip etmeyeceği, ilacın uzun dönemde mortaliteyi azaltıp azaltmadığı gibi sorular ve ilacın hasta tarafından tolerabilitesinin zayıf olması nedenleriyle NIN tedavisinin doğru kullanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir (221). 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda da NIN; INBUILD çalışmasına dahil edilen progresif ILD hastalarının, klinik pratikte karşılaşılan RA-ILD hastalarını yansıtmayabileceği tezinden yola çıkılarak ilk basamak tedavide önerilmemiştir. Ancak bazı katılımcılar tarafından

fibrotik/UIP RA-ILD hastalarında ilk basamakta kullanıldığı da eklenmiştir (218). NIN tedavisini tolere edemeyen hastalarda (Gİ rahatsızlık hissi ve diyare gibi yan etkilere yönelik semptomatik tedavilere rağmen), pirfenidon (PIR) off-label olarak kullanılabilir ancak PIR ile ilgili veriler daha kısıtlıdır (221). Ocak 2023'te yayımlanan TRAIL1-Pirfenidon faz 2 çalışmasında PIR'un, özellikle UIP grubunda daha fazla olmak üzere, RA-ILD hastalarında FVC düşüşünü %55 yavaşlattığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaya COVID-19 pandemisi nedeniyle planlandığı kadar hasta dahil edilemediği için çalışma istatistiksel olarak zayıf kalmıştır (251). 2023 ACR SARD-ILD kılavuzunda tedaviye RA-ILD'de (özellikle RA-UIP'de) - diğer SARD-ILD'lerin aksine- PIR eklenebileceği önerilmiştir (218).

PCP enfeksiyonu; en sık yüksek doz GC kullanımının yatkınlık yarattığı, ILD alevlenmesi veya diğer enfeksiyonlar ile karışabilen ciddi bir komplikasyondur. Subakut/akut başlangıç, balgam/BAL örneğinden PCR çalışılması, yüksek AFR, yakın zamanda yüksek doz steroid öyküsü tanıda yardımcı olabilir. GC dışında bDMARD ile tedavi edilen RA hastalarında da az da olsa risk artışı görülebilmektedir. PCP profilaksisi için verilen TMP-SMX tedavisi miyelosüpresyon, hepatotoksisite ve Steven-Johnson sendromu riski taşıdığı için her hastaya önerilmemektedir. Yüksek doz steroid tedavisi verilirken düşük doz TMP-SMX başlanması; hemogram, aminotransferaz ve böbrek fonksiyon testlerinin takip edilmesi; steroid doz azaltımı ile birlikte profilaksinin kesilmesi önerilmektedir (221).

Tedaviye yanıt vermeyen ve ekstrapulmoner komplikasyonu olmayan, ciddi ve progresif RA-ILD hastalarına akciğer transplantasyonu önerilmelidir. 2014'te yayımlanan bir çalışmada akciğer transplantasyonu yapılan 10 adet RA-ILD hastasının bir yıllık sağkalımı %67 olarak bulunmuştur, bu değer İPF (%69) ile benzer olarak değerlendirilmiştir (252).

Tablo 2.5 ve 2.6'ta sırasıyla son yayımlanan ACR kılavuzu ve İspanyol kılavuzunun tedavi önerileri özetlenmiştir:

Tablo 2.5. 2023 ACR/CHEST SARD-ILD tedavisi kılavuzundaki RA-ILD tedavi algoritması önerisi (218)

1. sıra tedavi	• MMF, AZA, RTX tercih edilmeli. • Ek olarak CYC kullanılabilir. • Kısa süreli GC uygulanabilir.
2. sıra tedavi (Add-on veya switch)	• MMF, RTX, NIN, TCZ, CYC, PIR kullanılabilir. • Uzun süreli GC kullanılmamalıdır. • Progresif hastalıkta akciğer transplantasyonu için uygun zamanda refere edilmelidir.
Hızlı-Progresif ILD	• IV GC ile birlikte aşağıdakilerden bir veya ikisi önerilir. • RTX, CYC, IVIG, MMF, JAKi • Erken dönemde akciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.

Tablo 2.6. 2022'de İspanya romatoloji ve göğüs hastalıkları derneklerinin ortak hazırladığı kılavuzdaki tedavi algoritması önerisi (253)

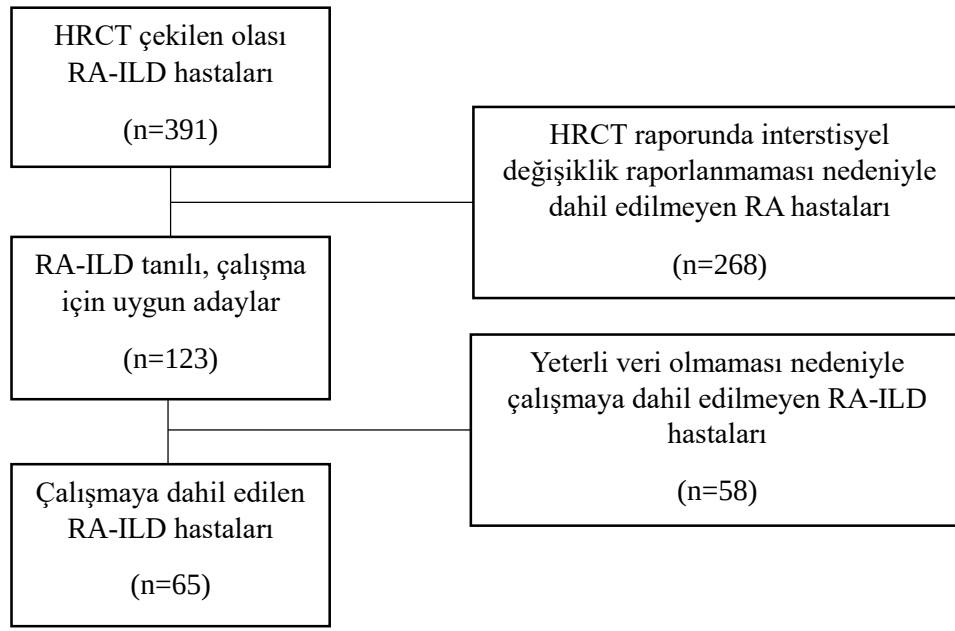
Non-UIP	UIP
1. sıra tedavi • Oral GC (Ciddi vakalarda Pulse steroid $\pm$ CYC) • MTX kullanımı bireyselleştirilmeli, riski minimize etme adına MTX dışı DMARD kullanılabilir. • Eklem veya akciğer semptomlarının ciddiyetine göre biyolojik tedavi eklenebilir (RTX veya ABA) • RTX veya ABA'e yeterli yanıt görülmezse IL-6Ri veya tsDMARD düşünülebilir. 2. sıra tedavi • ABA veya RTX kullanılmadıysa kullanılmalı veya switch yapılmalı. • Progresif fibrozan NSIP düşünülüyorsa tedaviye NIN eklenmeli. • Ek immünsüpresif tedavi denenmesi düşünülüyorsa MMF önceliklendirilmeli. 3. sıra tedavi • Akciğer transplantasyonu	1. sıra tedavi • Akut alevlenmelerde GC kullanılmamalı. • Progresif fibrozan ILD vakalarında NIN önerilir. • MTX kullanımı bireyselleştirilmeli, riski minimize etme adına MTX dışı DMARD kullanılabilir. • Eklem veya akciğer semptomlarının ciddiyetine göre biyolojik tedavi eklenebilir (RTX veya ABA) • RTX veya ABA'e yeterli yanıt görülmezse IL-6Ri veya tsDMARD düşünülebilir. 2. sıra tedavi • ABA veya RTX kullanılmadıysa kullanılmalı veya switch yapılmalı. • Ek immünsüpresif tedavi denenmesi düşünülüyorsa MMF önceliklendirilmeli. 3. sıra tedavi • Akciğer transplantasyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 65 romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.11.2023 tarih KAEK-870 sayılı Etik Kurul onayı alındı (Bkz. Ek 1).

3.1 Çalışma Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 18 yaş ve üzerinde olan, romatoid artrit ICD-10 tanı kodları (M05, M06) ile kodlanmış ve en az bir kez HRCT çekilmiş 391 adet hastanın HRCT raporları incelendi. 2010 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre romatoid artrit olarak sınıflandırılan ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde interstisyel değişiklikler raporlanan 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, klinik ve muayene bulguları, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, solunum fonksiyon testleri ve aldıkları tedavilere ilişkin bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Yeterli veriye ulaşılamayan 58 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışma grubu

İnterstisyel akciğer değişiklikleri raporlanan 65 hastanın HRCT görüntüleri ayrıntılı sınıflandırma için incelendi. HRCT görüntülerinde; bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazileri, bazal ve subplevral alan baskınlığı ve retikülasyon görülen vakalar UIP; bal peteği görünümü olmadan bazal ve subplevral alan baskınlığı, traksiyon bronşiektazileri ve retikülasyon görülen vakalar possible UIP; retikülasyon ve traksiyon bronşiektazileri ile birlikte retikülasyondan fazla buzlu cam opasiteleri görülen vakalar NSIP; NSIP bulguları ile birlikte bal peteği kistleri olan vakalar fibrotik NSIP; yaygın kistik akciğer tutulumu olan bir vaka LIP; non-spesifik retiküler değişiklikleri olan vakalar andiferansiye olarak sınıflandırıldı. Ek olarak akciğer hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için HRCT değerlendirilirken akciğerler 4 kadrana bölündü. 1 kadrana tutulumu veya 2 kadranda sadece bazallerde minimal olan tutulum $<10\%$ (hafif), sadece 2 kadranda belirgin tutulum $10-20\%$ (orta), 3-4 kadrana tutulumu $>20\%$ (ağır) akciğer tutulumu olarak sınıflandırıldı.

HRCT bulgularının yanında; hastalık aktivite skorları, tedavi başlangıcında ve son vizitlerindeki solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon testleri,

aldıkları tedaviler incelendi. Hastaların yaşının, cinsiyetinin, sigara öyküsünün, serolojik testlerinin pozitif veya negatif olmasının, hastalık aktivitesinin, RA ve RA-ILD hastalık yaşlarının, HRCT’ dekiILD paterni ve tutulum oranının, FVC ve DLCO değerlerindeki değişimin ve verilen tedavilerin RA-ILD progresyonu üzerine etkileri araştırıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Veri, IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde, en az bir grubun örneklem sayısının 30’un altında olması nedeniyle non-parametrik testler tercih edildi. Buna göre, bağımsız iki grup analizlerinde Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanıldı. Kruskal Wallis H testinin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher’s Freeman Halton Exact Test ve Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

En genci 39, en yaşlısı ise 84 yaşında olan katılımcıların ortalama yaşı 67,14±9,52 yıldır. %60'ı kadın olan katılımcıların geriye kalan %40'ı erkektir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet özellikleri

Değişkenler (n=65)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	67,14±9,52	68(62-73)	39-84
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	39	60,0	
Erkek	26	40,0	

Çalışmada yer alan katılımcıların %26,2'si hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalarda pulmoner sebeple exitus görülme sıklığı %58,8'dir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Exitus bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Exitus Bilgileri	65		
Sağ		48	73,8
Exitus		17	26,2
Pulmoner Sebeple Exitus	17		
Yok		7	41,2
Var		10	58,8

Katılımcıların %47,5'i sigara kullanmıyorken, yılda 10 paketten daha az sigara tüketen katılımcı oranı %4,9 olarak ölçülmüştür. Yılda 10 ile 30 paket arası sigara kullanan katılımcıların oranı %19,7 ve yılda 30 paketin üzerinde sigara kullanan katılımcıların oranı %27,9'dur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sigara kullanımı

Değişkenler (n=61)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara Kullanımı (Paket/Yıl)		
Yok	29	47,5
<10	3	4,9
10 ile 30 Arası	12	19,7
>30	17	27,9

Serolojik durum istatistikleri Tablo 4.4'te görülmektedir. Buna göre, RF değeri negatif olan hastaların oranı %23,1 iken ACPA değeri negatif olan hastaların oranı %22,2'dir. RF değeri düşük pozitif olan hastaların oranı %16,9'dur. Bu oran ACPA'nda %6,3 olarak ölçülmüştür. Son olarak yüksek pozitif olan hastaların oranı RF'de %60 ve ACPA'nda %71,4'tür.

Tablo 4.4. Serolojik durum

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
RF	65		
Negatif		15	23,1
Düşük pozitif		11	16,9
Yüksek pozitif		39	60,0
ACPA	63		
Negatif		14	22,2
Düşük pozitif		4	6,3
Yüksek pozitif		45	71,4

0 ile 49 arasında değişen RA hastalık yaşı ortalaması $13,48 \pm 10,29$ yıldır. Ortalaması $5,66 \pm 2,8$ yıl olan ILD hastalık yaşı ise 1 ile 13 arasında değerler almıştır. RA tanısı ile ILD tanısı arasında geçen süre ortalaması $7,82 \pm 10,16$ yıl olarak saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalık yaşları

Değişkenler (n=65)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
RA Hastalık Yaşı (Yıl)	$13,48 \pm 10,29$	11(7-16)	0-49
ILD Hastalık Yaşı (Yıl)	$5,66 \pm 2,8$	6(4-7)	1-13
RA-ILD Arası Geçen Süre (Yıl)	$7,82 \pm 10,16$	5(1-10)	-13-44

Tablo 4.6’da HRCT tutulum paterni ve tutulum oranlarına ilişkin bilgiler verilmiştir. En fazla görülen tutulum paterni %46,2 ile UIP olmuştur. UIP paternini %20 ile andiferansiye patern ve %15,4 ile NSIP paterni izlemektedir. Fibrotik NSIP %9,2 ve Possible UIP %7,7 oranlarını almıştır. LIP paterni ise yalnızca 1 hastada (%1,5) görülmüştür. HRCT’de izlenen tutulum oranı %10’dan düşük olan hastaların oranı %32,3 iken, %10 ile %20 arasında tutulum görülen hastaların oranı %35,4’tür. Geriye kalan %32,3’lük kesimde ise HRCT’de izlenen tutulumun %20’den büyük olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.6. HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı

Değişkenler (n=65)	Sayı (n)	Yüzde (%)
HRCT Tutulum Paterni		
UIP	30	46,2
Possible UIP	5	7,7
NSIP	10	15,4
Fibrotik NSIP	6	9,2
LIP	1	1,5
Andiferansiye	13	20,0
HRCT Tutulum Oranı		
<%10	21	32,3
%10-20	23	35,4
>%20	21	32,3

ILD tanı anında ve son kontrolde DAS28-ESR parametresine ilişkin oranlar Tablo 4.7’de sunulmuştur. ILD tanı anında %33,3 olarak ölçülen remisyondaki hastaların oranı son kontrolde %71,9’a çıkmıştır. Buna karşın ILD tanı anında %19,3 olarak ölçülen düşük düzeyde hastalık aktivitesi saptanan hastaların oranı son kontrolde %12,3’e, ILD tanı anında %43,9 olarak ölçülen orta düzeyde hastalık aktivitesi saptanan hastaların oranı ise son kontrolde %15,8’e gerilemiştir. ILD tanı anında %3,5’lik bir değeri olan yüksek düzeyde hastalık aktivitesi saptanan hasta oranı ise son kontrolde %0 olmuştur.

Tablo 4.7. *ILD tanı anında ve son kontrolde hastalık aktivitesi*

Değişkenler (n=57)	Sayı (n)	Yüzde (%)
ILD Tanı Anı DAS28-ESR		
Remisyonunda	19	33,3
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	11	19,3
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	25	43,9
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	2	3,5
Son Kontrol DAS28-ESR		
Remisyonunda	41	71,9
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	7	12,3
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	9	15,8
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	0	0,0

FVC ve DLCO parametrelerinin ILD tanı anı ve son kontrol ölçüm değerleri Tablo 4.8’de gösterilmektedir. Bu parametrelere ilişkin ayrıca kategorizasyon işlemleri de yapılmıştır. Buna göre tanı anında FVC’si 80 ve üzerinde olan hastaların oranı %52,3’tür. Bu oran son kontrolde %36,4’e gerilemiştir. DLCO’da ise tanı anında %89,3 olarak ölçülen 50 ve üzeri değer alan hastaların oranı son kontrolde %61,2’ye düşmüştür. DLCO değeri 30 ile 50 arasında olan hastaların tanı anındaki oranları %8,9 iken, son kontrolde bu oran %34,7’ye yükselmiştir. Son olarak, DLCO değeri 30’un altında olan hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki oranları sırasıyla %1,8 ve %4,1’dir. Ek olarak ILD tanısının konduğu an ile verinin alındığı tarih arasında geçen süre 7 ile 137 ay arasında değişen değerler olarak ortalama $55,16 \pm 30,3$ ay olmuştur.

Tablo 4.8. ILD tanı anında ve son kontrolde FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)
Tanı Anı FVC	65	80,12±14,74	80(73-91)
Son Kontrol FVC	55	71,63±22,2	67(59-83)
Tanı Anı DLCO	56	72,31±17,22	75(60-84)
Son Kontrol DLCO	49	56,69±21,68	58(40-69)
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı Anı FVC (Kategorize)	65		
≥80		34	52,3
<80		31	47,7
Son Kontrol FVC (Kategorize)	55		
≥80		20	36,4
<80		35	63,6
Tanı Anı DLCO (Kategorize)	56		
≥50		50	89,3
30-50		5	8,9
<30		1	1,8
Son Kontrol DLCO (Kategorize)	49		
≥50		30	61,2
30-50		17	34,7
<30		2	4,1

Tablo 4.9’da hastalara daha önce verilen tedavi bilgileri görülmektedir. MTX, %90,8 ile sıklıkla en çok tercih edilen csDMARD ajanıdır. HCQ maruziyet oranı %75,4 iken, hastalarda SSZ %56,9 ve LEF %47,7 oranında kullanılmıştır. Konvansiyonel immünsüpresif ajanlar arasında ise; GC (%100) dışında, MMF (%16,9) ve AZA (%15,4) en sık kullanılmış olan tedavilerdir. RTX %56,9’luk oranı ile en sık kullanılan biyolojik ajan olmuştur. Kullanılan diğer b/tsDMARD ajanlarının aldığı oranlar şu şekildedir: TNFİ %29,2; ABA %21,5; TCZ %18,5 ve JAKİ %15,4. Son olarak, antifibrotik ajanlardan NIN’in kullanım sıklığı %9,2 iken, PIR uygulanan hastaların oranı %1,5’tir.

Tablo 4.9. Verilen tedaviler

Değişkenler (n=65)	Sayı (n)	Yüzde (%)
csDMARD Ajanlar		
MTX	59	90,8
LEF	31	47,7
SSZ	37	56,9
HCQ	49	75,4
Konvansiyonel İmmünsüpresifler		
GC	65	100,0
MMF	11	16,9
AZA	10	15,4
CYC	4	6,2
CNI	0	0,0
b/tsDMARD Ajanlar		
TNFİ	19	29,2
RTX	37	56,9
ABA	14	21,5
TCZ	12	18,5
JAKİ	10	15,4
Antifibrotik Ajanlar		
NIN	6	9,2
PIR	1	1,5

Çalışmanın bu bölümünde RF ve ACPA parametrelerine göre HRCT tutulum paterni ve tutulum oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Tablo 4.10’da RF pozitiflik durumu, Tablo 4.11’de ise ACPA pozitiflik durumuna göre yapılan analizler görülmektedir. RF ve ACPA parametrelerinin alt kategorilerinin tamamında HRCT tutulum paterni ve tutulum oranları parametrelerinin aldığı değerler istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.10. RF pozitiflik durumuna göre HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı

Değişkenler	RF			p*
	Negatif	Düşük Pozitif	Yüksek pozitif	
HRCT Tutulum Paterni				0,285
UIP	4(26,7)	6(54,5)	20(51,3)	
Possible UIP	1(6,7)	1(9,1)	3(7,7)	
NSIP	4(26,7)	0(0)	6(15,4)	
Fibrotik NSIP	3(20)	1(9,1)	2(5,1)	
LIP	0(0)	1(9,1)	0(0)	
Andiferansiye	3(20)	2(18,2)	8(20,5)	
HRCT Tutulum Oranı				0,168
<%10	4(26,7)	5(45,5)	12(30,8)	
%10-20	9(60)	3(27,3)	11(28,2)	
>%20	2(13,3)	3(27,3)	16(41)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)

Tablo 4.11. ACPA pozitiflik durumuna göre HRCT tutulum paterni ve tutulum oranı

Değişkenler	ACPA			p
	Negatif	Düşük pozitif	Yüksek pozitif	
HRCT Tutulum Paterni				0,353
UIP	5(35,7)	1(25)	23(51,1)	
Possible UIP	2(14,3)	0(0)	3(6,7)	
NSIP	2(14,3)	0(0)	7(15,6)	
Fibrotik NSIP	2(14,3)	2(50)	2(4,4)	
LIP	0(0)	0(0)	1(2,2)	
Andiferansiye	3(21,4)	1(25)	9(20)	
HRCT Tutulum Oranı				0,105
<%10	3(21,4)	1(25)	15(33,3)	
%10-20	8(57,1)	3(75)	12(26,7)	
>%20	3(21,4)	0(0)	18(40)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)

HRCT tutulum paternine göre bazı parametrelerin incelendiği analiz sonuçları ise Tablo 4.12'dedir. Buna göre HRCT tutulum oranı ($p < 0,001$) ve RA hastalık yaşı ($p = 0,024$), HRCT tutulum paternine göre anlamlı farklılıkların saptandığı parametreler olmuştur. Anlamlı farklılığın hangi HRCT tutulum paternlerinde olduğunu belirlemek amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Buna göre andiferansiye paternde olan hastaların HRCT tutulum oranının 10'un altında olma sıklığı (%76,9), UIP (%10) ve Fibrotik NSIP (%0) paternlerinde yer alan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Fibrotik NSIP paternli hastalarda ise tutulum oranının 10 ile 20 arasında olma sıklığı (%100), UIP (%30) ve andiferansiye (%23,1) paterndekilere göre daha yüksektir. Son olarak UIP paterninde %60 olarak ölçülen tutulum oranının 20'nin üzerinde olma durumu, andiferansiye paternli hastaların oranlarına (%0) göre anlamlı şekilde yüksektir.

RA hastalık yaşına bakıldığında; fibrotik NSIP paternli hastaların RA hastalık yaşı değerlerinin, NSIP ve andiferansiye paternde yer alan hastaların RA hastalık yaşı değerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (Şekil 4.1).

Tablo 4.12. HRCT tutulum paternine göre genel parametreler

Değişkenler	HRCT Tutulum Paterni						P
	UIP	Possible UIP	NSIP	Fibrotik NSIP	LIP	Andiferansiye	
HRCT Tutulum Oranı							<0,001*
<%10	3(10) ^a	3(60) ^{a,b}	5(50) ^{a,b}	0(0) ^a	0(0) ^{a,b}	10(76,9) ^b	
%10-20	9(30) ^a	1(20) ^{a,b}	3(30) ^{a,b}	6(100) ^b	1(100) ^{a,b}	3(23,1) ^a	
>%20	18(60) ^a	1(20) ^{a,b}	2(20) ^{a,b}	0(0) ^{a,b}	0(0) ^{a,b}	0(0) ^b	
Yaş (Yıl)	68(61-74)	69(64-72)	66(58-73)	73(65-78)	71(71-71)	64(63-69)	0,763 ^k
Cinsiyet							0,490*
Kadın	20(66,7)	3(60)	4(40)	3(50)	0(0)	9(69,2)	
Erkek	10(33,3)	2(40)	6(60)	3(50)	1(100)	4(30,8)	
Exitus Bilgileri							0,631*
Sağ	20(66,7)	5(100)	7(70)	4(66,7)	1(100)	11(84,6)	
Exitus	10(33,3)	0(0)	3(30)	2(33,3)	0(0)	2(15,4)	
Pulmoner Sebeple Exitus							0,054*
Yok	2(20)	0(0)	1(33,3)	2(100)	0(0)	2(100)	
Var	8(80)	0(0)	2(66,7)	0(0)	0(0)	0(0)	
RA Hastalık Yaşı (Yıl)	11(5-16)	10(6-13)	12,5(11-21)	4(3-6)	9(9-9)	12(10-20)	0,024^k 4<6; 4<3
ILD Hastalık Yaşı (Yıl)	6(5-9)	5(1-6)	5(4-6)	4(2-5)	2(2-2)	7(5-7)	0,199 ^k
RA-ILD Arası Geçen Süre (Yıl)	5(0-10)	4(4-7)	8,5(6-15)	0,5(0-1)	7(7-7)	5(1-18)	0,053 ^k

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Med(IQR)

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: UIP

2: Possible UIP

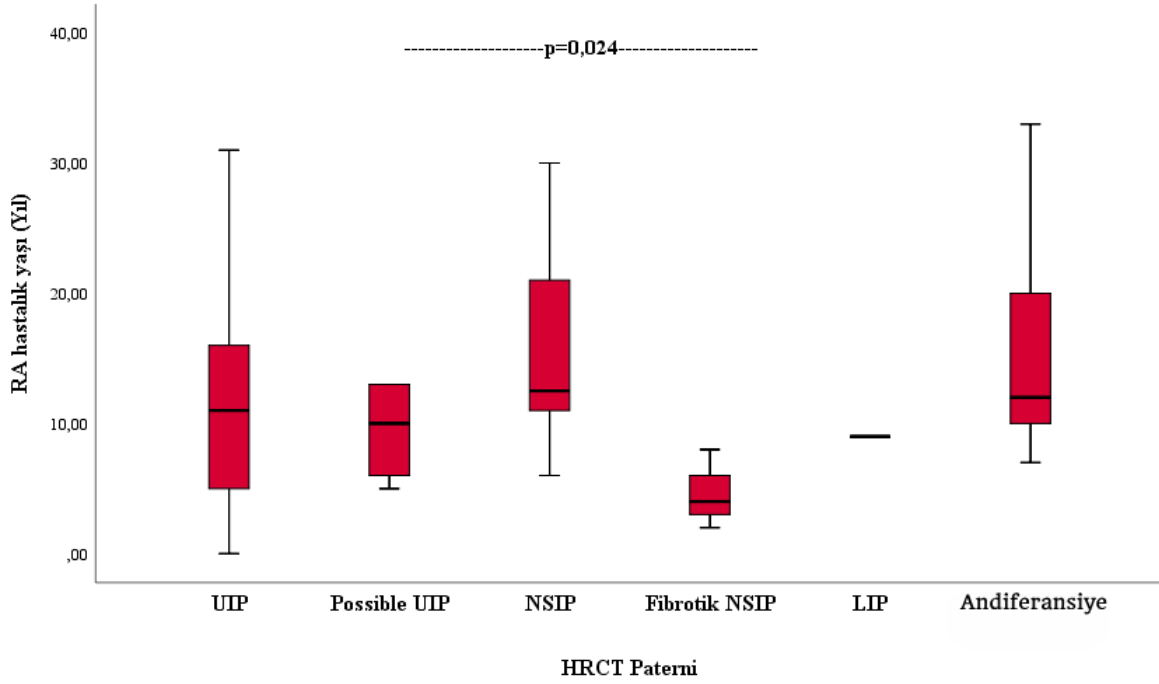
3: NSIP

4: Fibrotik NSIP

5: LIP

6: Andiferansiye

Şekil 4.1. HRCT tutulum paternine göre RA hastalık yaşı



HRCT tutulum paterni gruplarına göre tanı anında ve son kontrolde ölçülen DAS28-ESR kategorileri oranları, FVC ve DLCO değerleri ve bu değerlere göre belirlenen kategorilerdeki oranlar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$; Tablo 4.13).

Hastalara verilen tedavilerde ise RTX ilacında HRCT tutulum paternine göre anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,034$; Tablo 4.14). Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, UIP paterni görülen hastalara RTX uygulanma oranının (%73,3), NSIP paterni görülen hastalara (%20) göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Tabloda yer alan diğer tedaviler ise HRCT paterni gruplarında yer alan hastalarda istatistiksel açıdan benzer oranlarda uygulanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. HRCT tutulum paternine göre tanı anı ve son kontrol DAS28-ESR, FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	HRCT Tutulum Paterni						p
	UIP	Possible UIP	NSIP	Fibrotik NSIP	LIP	Andiferansiye	
Tanı Anı DAS28-ESR							0,093*
Remisyonda	10(40)	0(0)	4(44,4)	0(0)	1(100)	4(33,3)	
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	7(28)	2(50)	1(11,1)	0(0)	0(0)	1(8,3)	
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	7(28)	2(50)	3(33,3)	6(100)	0(0)	7(58,3)	
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	1(4)	0(0)	1(11,1)	0(0)	0(0)	0(0)	
Son Kontrol DAS28-ESR							0,790*
Remisyonda	19(76)	5(100)	6(66,7)	4(80)	1(100)	6(50)	
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	3(12)	0(0)	1(11,1)	0(0)	0(0)	3(25)	
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	3(12)	0(0)	2(22,2)	1(20)	0(0)	3(25)	
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Tanı Anı FVC	76,5(73-86)	76(70-77)	90(82-92)	79(68-102)	80(80-80)	84(71-91)	0,659 ^k
Son Kontrol FVC	67(53-80)	76(69-78)	66(63-85)	81(78-82)	80(80-80)	84(77-95)	0,071 ^k
Tanı Anı DLCO	66(58,5-77)	71(51-81,5)	65(60-82)	67(61-99)	92(92-92)	76(64-84)	0,732 ^k
Son Kontrol DLCO	53(38,5-66,5)	62(57-70)	46,5(39,5-67)	69(64-69)	102(102-102)	66,5(43-83)	0,175 ^k
Tanı Anı FVC (Kategorize)							0,255*
≥80	14(46,7)	1(20)	8(80)	3(50)	1(100)	7(53,8)	
<80	16(53,3)	4(80)	2(20)	3(50)	0(0)	6(46,2)	
Son Kontrol FVC (Kategorize)							0,190*
≥80	7(25,9)	1(20)	3(33,3)	3(60)	1(100)	5(62,5)	
<80	20(74,1)	4(80)	6(66,7)	2(40)	0(0)	3(37,5)	
Tanı Anı DLCO (Kategorize)							0,725*
≥50	21(87,5)	3(75)	9(100)	4(80)	1(100)	12(92,3)	
30-50	2(8,3)	1(25)	0(0)	1(20)	0(0)	1(7,7)	
<30	1(4,2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Son Kontrol DLCO (Kategorize)							0,521*
≥50	13(54,2)	4(80)	3(37,5)	5(100)	1(100)	4(66,7)	
30-50	9(37,5)	1(20)	5(62,5)	0(0)	0(0)	2(33,3)	
<30	2(8,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)

^kKruskal-Wallis H Test, Med(IQR)

Tablo 4.14. HRCT tutulum paternine göre verilen tedaviler

Değişkenler	HRCT Tutulum Paterni						p
	UIP	Possible UIP	NSIP	Fibrotik NSIP	LIP	Andiferansiye	
csDMARD Ajanlar							
MTX	28(93,3)	4(80)	9(90)	5(83,3)	1(100)	12(92,3)	0,676*
LEF	10(33,3)	3(60)	6(60)	3(50)	1(100)	8(61,5)	0,331*
SSZ	15(50)	5(100)	6(60)	1(16,7)	1(100)	9(69,2)	0,065*
HCQ	23(76,7)	4(80)	8(80)	2(33,3)	1(100)	11(84,6)	0,283*
Konvansiyonel İmmünsüpresifler							
GC	30(100)	5(100)	10(100)	6(100)	1(100)	13(100)	na
MMF	8(26,7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	2(15,4)	0,094*
AZA	7(23,3)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	2(15,4)	0,748*
CYC	3(10)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0,839*
CNI	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	na
b/tsDMARD Ajanlar							
TNFİ	6(20)	2(40)	5(50)	0(0)	0(0)	6(46,2)	0,109*
RTX	22(73,3) ^a	3(60) ^{a,b}	2(20) ^b	2(33,3) ^{a,b}	1(100) ^{a,b}	7(53,8) ^{a,b}	0,034*
ABA	6(20)	1(20)	3(30)	2(33,3)	0(0)	2(15,4)	0,879*
TCZ	7(23,3)	3(60)	1(10)	1(16,7)	0(0)	0(0)	0,065*
JAKİ	5(16,7)	1(20)	1(10)	0(0)	0(0)	3(23,1)	0,817*
Antifibrotik Ajanlar							
NIN	5(16,7)	1(20)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0,346*
PIR	1(3,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	>0,999*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Bu bölümde yapılan analizlerde çalışmada yer alan hastalar exitus durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda HRCT tutulum oranının %20'nin üzerinde olma sıklığı (%52,9), sağ kalan hastalara (%25) göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksektir (p=0,049). Tablo 4.15'te yer alan sigara kullanımı (p=0,879), RF (p=0,359), ACPA (p=0,330), RA hastalık yaşı (p=0,759), ILD hastalık yaşı (p=0,209), RA-ILD arası geçen süre (p=0,389), tanı anı DAS28-ESR (p=0,193) ve son kontrol DAS28-ESR (p=0,073) parametreleri ise exitus durumuna göre benzer değer veya oranlar almıştır.

Tablo 4.15. Exitus durumuna göre genel parametreler

Değişkenler	Exitus Durumu		p
	Sağ	Exitus	
Sigara Kullanımı (Paket/Yıl)			0,879*
Yok	21(46,7)	8(50)	
<10	2(4,4)	1(6,3)	
10 ile 30 Arası	10(22,2)	2(12,5)	
>30	12(26,7)	5(31,3)	
HRCT Tutulum Oranı			0,049*
<%10	19(39,6) ^a	2(11,8) ^a	
%10-20	17(35,4) ^a	6(35,3) ^a	
>%20	12(25) ^a	9(52,9) ^b	
RF			0,359*
Negatif	10(20,8)	5(29,4)	
Düşük pozitif	10(20,8)	1(5,9)	
Yüksek pozitif	28(58,3)	11(64,7)	
ACPA			0,330*
Negatif	12(26,1)	2(11,8)	
Düşük pozitif	2(4,3)	2(11,8)	
Yüksek pozitif	32(69,6)	13(76,5)	
RA Hastalık Yaşı (Yıl)	11(7-16,5)	10(6-16)	0,759 ^u
ILD Hastalık Yaşı (Yıl)	5,5(3-7)	6(5-9)	0,209 ^u
RA-ILD Arası Geçen Süre (Yıl)	6(1-10,5)	1(1-9)	0,389 ^u
Tanı Anı DAS28-ESR			0,193*
Remisyonunda	14(31,1)	5(41,7)	
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	11(24,4)	0(0)	
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	18(40)	7(58,3)	
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	2(4,4)	0(0)	
Son Kontrol DAS28-ESR			0,073*
Remisyonunda	34(79,1)	7(50)	
Düşük Düzeyde Hastalık Aktivitesi	4(9,3)	3(21,4)	
Orta Düzeyde Hastalık Aktivitesi	5(11,6)	4(28,6)	
Yüksek Düzeyde Hastalık Aktivitesi	23(47,9)	11(64,7)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Tablo 4.16’da görülen analiz sonuçları, exitus durumunun tanı anı ve son kontrolde ölçülen FVC ve DLCO değerleri ve gruplarının yanı sıra hastalara uygulanan tedaviler üzerinde de anlamlı bir fark yaratıcı etki göstermediğini ortaya koymuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Exitus durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC-DLCO değerleri ve tedaviler

Değişkenler	Exitus Durumu		p
	Sağ	Exitus	
Tanı Anı FVC	77(71-91)	85(74-89)	0,692 ^u
Son Kontrol FVC	76(61-83)	67,5(58-84)	0,384 ^u
Tanı Anı DLCO	67(58,5-83)	66(59,5-82,5)	0,913 ^u
Son Kontrol DLCO	58(43-69)	52(38-70)	0,543 ^u
Tanı Anı FVC (Kategorize)			0,364*
≥80	23(47,9)	11(64,7)	
<80	25(52,1)	6(35,3)	
Son Kontrol FVC (Kategorize)			0,844*
≥80	15(38,5)	5(31,3)	
<80	24(61,5)	11(68,8)	
Tanı Anı DLCO (Kategorize)			0,666*
≥50	38(86,4)	12(100)	
30-50	5(11,4)	0(0)	
<30	1(2,3)	0(0)	
Son Kontrol DLCO (Kategorize)			0,448*
≥50	23(65,7)	7(50)	
30-50	11(31,4)	6(42,9)	
<30	1(2,9)	1(7,1)	
csDMARD Ajanlar			
MTX	44(91,7)	15(88,2)	0,648*
LEF	24(50)	7(41,2)	0,583*
SSZ	28(58,3)	9(52,9)	0,779*
HCQ	37(77,1)	12(70,6)	0,744*
Konvansiyonel İmmünsüpresifler			
GC	48(100)	17(100)	na
MMF	7(14,6)	4(23,5)	0,458*
AZA	7(14,6)	3(17,6)	0,713*
CYC	2(4,2)	2(11,8)	0,278*
CNI	0(0)	0(0)	na
b/tsDMARD Ajanlar			
TNFİ	16(33,3)	3(17,6)	0,353*
RTX	27(56,3)	10(58,8)	>0,999
ABA	9(18,8)	5(29,4)	0,493*
TCZ	10(20,8)	2(11,8)	0,494*
JAKİ	9(18,8)	1(5,9)	0,270*
Antifibrotik Ajanlar			
NIN	5(10,4)	1(5,9)	>0,999*
PIR	0(0)	1(5,9)	0,262*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Exact Test, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%)

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Sigara kullanım durumuna göre FVC ve DLCO parametrelerinin tanı anı ve son kontrol ölçüm sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.17 ile sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, son kontrolde ölçülen sayısal FVC ($p=0,023$) ve tanı anındaki FVC değerine göre ortaya çıkan tanı anı kategorize FVC değerlerinde ($p=0,008$) hastaların sigara kullanma durumları anlamlı farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Anlamlı farklılıkların hangi sigara kullanım durumlarında olduğunu saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi sonunda, son kontrol FVC parametresindeki anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür. Bir başka ifadeyle, ileri analiz son kontrol FVC değeri sigara kullanım durumlarının tamamında benzer değerler almıştır. Buna karşın tanı anı FVC'si 80 ve üzeri olan hastaların oranları; yıllık sigara tüketimi 10 ile 30 paket arasında olan hastalarda (%16,7), yıllık tüketimi 10 paketin altında olan hastalara (%100) ve yıllık tüketimi 30 paketin üzerinde olan hastalara (%70,6) göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bir başka deyişle; 10-30 paket yılı sigara kullanım öyküsü olan katılımcıların FVC değerleri , <10 paket yılı ve >30 paket yılı kullananlara göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır.

Tablo 4.17. Sigara kullanımına göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	Sigara Kullanımı (Paket/Yıl)				p	Post-Hoc Analiz Sonuçları					
	Yok	<10	10-30	>30		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴	p ²⁻³	p ²⁻⁴	p ³⁻⁴
Tanı Anı FVC	80(71-91)	85(84-86)	74,5(61-77)	89(76-94)	0,167 ^k	-	-	-	-	-	-
Son Kontrol FVC	67,5(59,5-79,5)	88(78-105)	75(53-82)	83,5(76-87)	0,023^k	0,169	>0,999	0,100	0,306	>0,999	0,415
Tanı Anı DLCO	77(62-88)	69,5(64-75)	65,5(59-74)	65(52-81)	0,297 ^k	-	-	-	-	-	-
Son Kontrol DLCO	59(46-75)	73(69-77)	51(38-69)	51(39,5-67)	0,300 ^k	-	-	-	-	-	-
Tanı Anı FVC (Kategorize)					0,008*						
≥80	15(51,7) ^{a,b,c}	3(100) ^c	2(16,7) ^b	12(70,6) ^{a,c}							
<80	14(48,3) ^{a,b,c}	0(0) ^c	10(83,3) ^b	5(29,4) ^{a,c}							
Son Kontrol FVC (Kategorize)					0,054*						
≥80	6(25)	2(66,7)	3(27,3)	9(64,3)							
<80	18(75)	1(33,3)	8(72,7)	5(35,7)							
Tanı Anı DLCO (Kategorize)					0,708*						
≥50	23(92)	2(100)	10(83,3)	13(86,7)							
30-50	2(8)	0(0)	1(8,3)	2(13,3)							
<30	0(0)	0(0)	1(8,3)	0(0)							
Son Kontrol DLCO					0,580*						
(Kategorize)											
≥50	15(68,2)	2(100)	5(50)	6(50)							
30-50	6(27,3)	0(0)	4(40)	6(50)							
<30	1(4,5)	0(0)	1(10)	0(0)							

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Med(IQR)

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Yok

2: <10

3: 10-30

4: >30

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%)

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri ve kategorileri RF pozitiflik durumuna göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.18).

Tablo 4.18. RF pozitiflik durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	RF			p
	Negatif	Düşük Pozitif	Yüksek pozitif	
Tanı Anı FVC	76(73-89)	81(77-100)	81(70-91)	0,459 ^k
Son Kontrol FVC	68(62-78)	80(75-84)	69(53-85)	0,187 ^k
Tanı Anı DLCO	62(52-79)	75(61-84)	66(59-83)	0,563 ^k
Son Kontrol DLCO	53,5(43-67)	67(54-83)	55,5(38-69)	0,164 ^k
Tanı Anı FVC (Kategorize)				0,469*
≥80	6(40)	7(63,6)	21(53,8)	
<80	9(60)	4(36,4)	18(46,2)	
Son Kontrol FVC (Kategorize)				0,054*
≥80	2(15,4)	7(63,6)	11(35,5)	
<80	11(84,6)	4(36,4)	20(64,5)	
Tanı Anı DLCO (Kategorize)				0,728*
≥50	9(81,8)	10(90,9)	31(91,2)	
30-50	2(18,2)	1(9,1)	2(5,9)	
<30	0(0)	0(0)	1(2,9)	
Son Kontrol DLCO (Kategorize)				0,544*
≥50	7(58,3)	9(81,8)	14(53,8)	
30-50	5(41,7)	2(18,2)	10(38,5)	
>30	0(0)	0(0)	2(7,7)	

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

Benzer şekilde, söz konusu parametreler ACPA pozitiflik durumlarında da istatistiki açıdan benzer değer ve oranlar almıştır ($p>0,05$; Tablo 4.19).

Tablo 4.19. ACPA pozitiflik durumuna göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	ACPA			p
	Negatif	Düşük Pozitif	Yüksek pozitif	
Tanı Anı FVC	76,5(73-94)	80,5(64,5-99)	80(73-90)	0,971 ^k
Son Kontrol FVC	75(63-83)	78(67-105)	72(56-82)	0,472 ^k
Tanı Anı DLCO	68(66-79)	58(41-65)	66(58,5-86)	0,189 ^k
Son Kontrol DLCO	58(51-69,5)	58(46-69)	57(39-69)	0,862 ^k
Tanı Anı FVC				0,827*
(Kategorize)				
≥80	6(42,9)	2(50)	24(53,3)	
<80	8(57,1)	2(50)	21(46,7)	
Son Kontrol FVC				0,886*
(Kategorize)				
≥80	4(30,8)	1(33,3)	14(36,8)	
<80	9(69,2)	2(66,7)	24(63,2)	
Tanı Anı DLCO				0,488*
(Kategorize)				
≥50	10(90,9)	2(66,7)	36(90)	
30-50	1(9,1)	1(33,3)	3(7,5)	
<30	0(0)	0(0)	1(2,5)	
Son Kontrol DLCO				0,845*
(Kategorize)				
≥50	9(75)	2(66,7)	18(54,5)	
30-50	3(25)	1(33,3)	13(39,4)	
>30	0(0)	0(0)	2(6,1)	

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

FVC ve DLCO parametrelerinin tanı anı ve son kontrol değerlerinin ve bu değerlere göre ortaya çıkan kategorilerdeki oranların istatistiki açıdan benzer bulunduğu bir diğer parametre tanı anı DAS28-ESR olmuştur ($p>0,05$; Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Tanı anı DAS28-ESR'ye göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	Tanı Anı DAS28-ESR				p
	Remisyon	Düşük Düzeyde Aktivite	Orta Düzeyde Aktivite	Yüksek Düzeyde Aktivite	
Tanı Anı FVC	82(76-94)	77(75-86)	76(68-91)	65(59-71)	0,129 ^k
Son Kontrol FVC	66(62-80)	75,5(69-83)	78(68-84)	51(43-59)	0,161 ^k
Tanı Anı DLCO	64(58-68)	75(52-88)	73(61-91)	63,5(62-65)	0,479 ^k
Son Kontrol DLCO	49(39-54)	66,5(43-74)	63,5(43-69)	41(38-44)	0,257 ^k
Tanı Anı FVC (Kategorize)					0,052*
≥80	14(73,7)	4(36,4)	11(44)	0(0)	
<80	5(26,3)	7(63,6)	14(56)	2(100)	
Son Kontrol FVC (Kategorize)					0,778*
≥80	5(29,4)	4(40)	7(38,9)	0(0)	
<80	12(70,6)	6(60)	11(61,1)	2(100)	
Tanı Anı DLCO (Kategorize)					0,391*
≥50	17(100)	8(80)	19(82,6)	2(100)	
30-50	0(0)	2(20)	3(13)	0(0)	
<30	0(0)	0(0)	1(4,3)	0(0)	
Son Kontrol DLCO (Kategorize)					0,151*
≥50	5(38,5)	7(70)	13(72,2)	0(0)	
30-50	7(53,8)	3(30)	4(22,2)	2(100)	
<30	1(7,7)	0(0)	1(5,6)	0(0)	

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

Çalışmanın son bölümünde, HRCT tutulum oranlarına göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO parametrelerine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Tablo 4.21'de görülen analiz sonuçları, son kontrol FVC ($p=0,012$), tanı anı DLCO ($p=0,006$) ve son kontrol DLCO ($p=0,002$) parametrelerinin tutulum oranlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkların görüldüğü parametreler olduğunu ifade etmektedir. Anlamlı farklılığın hangi tutulum oranları arasında

olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analize göre, HRCT tutulum oranı %10'un altında olan hastaların son kontrol FVC, tanı anı DLCO ve son kontrol DLCO değerleri, tutulum oranı %20'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir. Son kontrol DLCO değeri, ayrıca, tutulum oranı %10 ile %20 arasında olan hastalarda yine tutulum oranı %20'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.2).

Tablo 4.21. HRCT tutulum oranlarına göre tanı anı ve son kontrol FVC ve DLCO değerleri

Değişkenler	HRCT Tutulum Oranı			p	Post-Hoc Analiz		
	<%10	%10-20	>%20		Sonuçları		
					p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Tanı Anı FVC	88(71-91)	77(73-89)	77(74-91)	0,614 ^k	-	-	-
Son Kontrol FVC	82(72-93)	75(65-82)	62(53-76)	0,012^k	0,458	0,009	0,278
Tanı Anı DLCO	80(65-90,5)	71,5(59,5-82)	59,5(50,5-66)	0,006^k	0,788	0,004	0,098
Son Kontrol DLCO	69(44-83)	63,5(49-70)	39(33,5-56)	0,002^k	>0,999	0,004	0,016
Tanı Anı FVC (Kategorize)				0,564*			
≥80	13(61,9)	11(47,8)	10(47,6)				
<80	8(38,1)	12(52,2)	11(52,4)				
Son Kontrol FVC (Kategorize)				0,056*			
≥80	9(56,3)	8(38,1)	3(16,7)				
<80	7(43,8)	13(61,9)	15(83,3)				
Tanı Anı DLCO (Kategorize)				0,067*			
≥50	20(100)	18(90)	12(75)				
30-50	0(0)	2(10)	3(18,8)				
<30	0(0)	0(0)	1(6,3)				
Son Kontrol DLCO (Kategorize)				0,101*			
≥50	11(73,3)	13(72,2)	6(37,5)				
30-50	4(26,7)	5(27,8)	8(50)				
>30	0(0)	0(0)	2(12,5)				

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

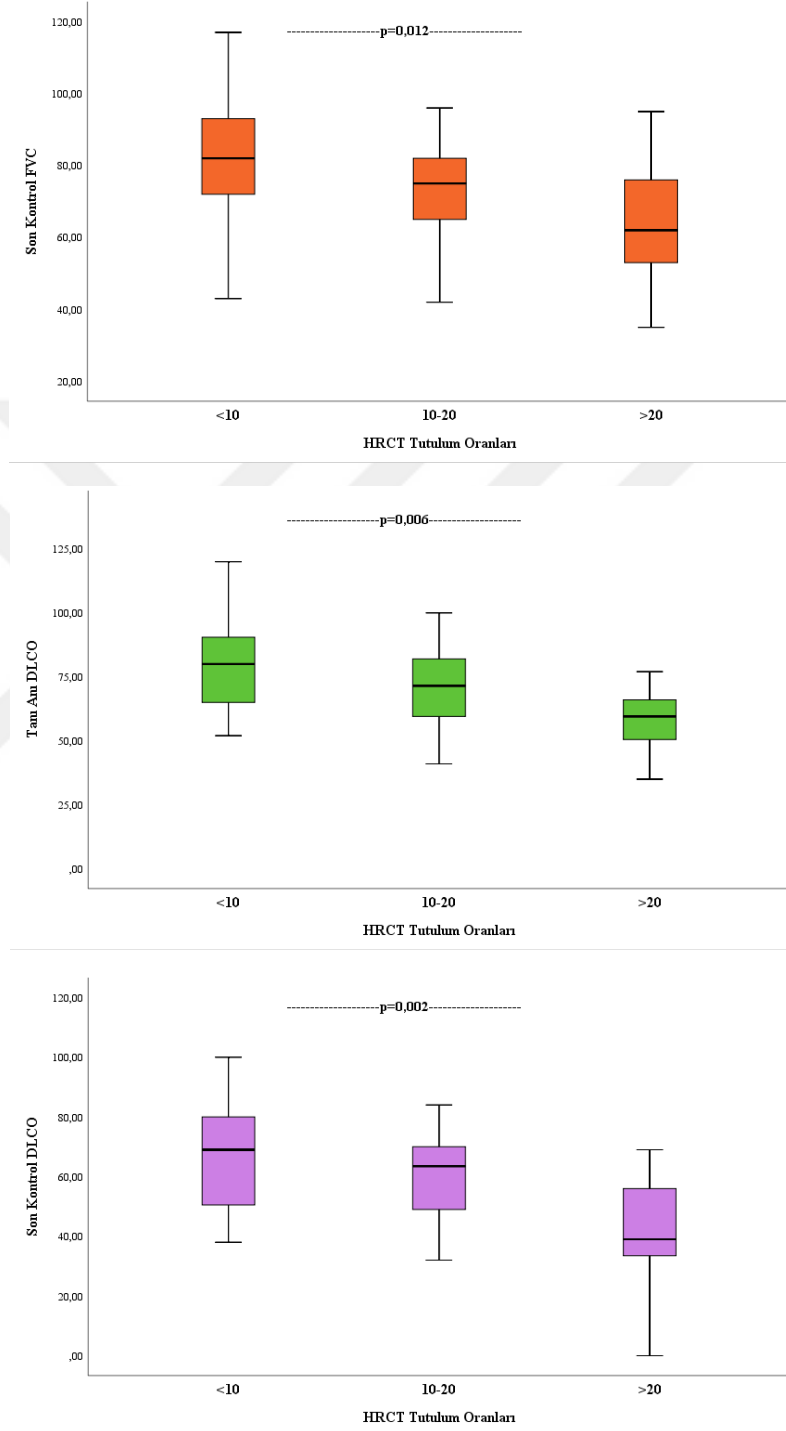
1: <10

2: 10-20

3: >20

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

Şekil 4.2. HRCT tutulum oranlarına göre son kontrol FVC, tanı anı DLCO ve son kontrol DLCO değerleri



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatoid artrit, kas-iskelet sisteminde destrüksiyona ve akciğer başta olmak üzere çeşitli diğer organlarda disfonksiyona yol açabilen; bireysel olarak yaşam kalitesinde belirgin azalma ve engelliliğe, toplumsal olarak iş gücünde azalma ve yüksek tıbbi maliyetlere neden olan; kronik, progresif, sistemik bir inflamatuvar bozukluktur. İnterstisyel akciğer hastalığı, RA'in akciğer tutulumları içerisinde morbidite ve mortaliteyi en çok arttıran hastalıktır. Çalışmamızda; RA-ILD tanısıyla takip edilen hastaların demografik bulguları, serolojik durumları, HRCT tutulumları, solunum fonksiyon testleri, verilen tedaviler ve kaybedilen hastaların nitelikleri retrospektif olarak incelenmiştir; interstisyel akciğer hastalıklarının tanısı, prognozu ve tedavi yaklaşımlarına dair yeni bilgiler sunmak amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular mevcut literatürle büyük ölçüde uyumlu olup, bazı noktalarda farklılıklar ve yeni katkılar içermektedir.

RA-ILD hastalarının ortalama yaşı $67,14 \pm 9,52$ olarak saptanmış olup bu bulgu, literatürdeki ileri yaş dominansı ile koreledir (254–256). Literatürde RA-ILD risk faktörleri arasında erkek cinsiyet sayılmakta olup çalışmamızda %60 oranında kadın cinsiyet saptanmıştır. RA hastalığının kadınlarda görülme olasılığının erkeklerden 2-3 kat daha fazla olduğu verileri düşünüldüğünde çalışmamız erkek cinsiyetin RA-ILD için bir risk faktörü olduğu tezini desteklemektedir (3,257,258).

2021'de Jeganathan ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada; 2005-2018 yılları arasında RA ve RA-ILD ICD-10 kodlarıyla takip edilen hastalarda mortalite oranları, RA hastalarında %0,35 iken RA-ILD hastalarında %9,9 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 2011'de yayımlanan bir başka çalışmadaki bulgular ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kaybedilen hastalarda RA veya ILD nedeniyle ölüm oranı %77,4 olarak raporlanmıştır (259,260). Bizim çalışmamızda katılımcıların %26,2'sinin kaybedilmesi, RA-ILD hastalarının literatürdeki yüksek mortalite oranlarının da üzerindedir. Bu bulgu, çalışmamızdaki hasta sayısının benzer diğer çalışmalardan daha düşük olması ve erken evredeki hastaların tarama, tanı ve tedavi sürecindeki yetersizlikler ile açıklanabilir. Çalışmamızda aynı zamanda pulmoner sebeple kaybedilen hastaların oranı %58,8

olarak bulunmuş olup bu bulgu literatür ile benzer olarak değerlendirilebilir. Ancak kaybedilen hastaların ölüm sebeplerinin araştırıldığı ileri çalışmalar bu konuda daha ayrıntılı bilgi verecektir.

2019'da Klester ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, RA tanısı ile RA-ILD tanısı arasında geçen süre ortalama 5,2 yıl; 2020'de Zhuo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise bu süre ortalama 2,3 yıl olarak bulunmuştur (261,262). Çalışmamızda ise literatürdeki diğer örneklerle göre daha geç (ortalama 7,82 yıl) tanı konulmuş olduğu görülmüştür. Bu durum, rutin poliklinik vizitlerinde RA hastalarına yaklaşırken mutlaka akciğerlerin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Tüm RA hastalarında rutin ILD taramasının nasıl yapılması gerektiğine yönelik henüz bir konsensus bulunmamakta olup, gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek ve RA-ILD tanısının erken ve kesin olarak konulmasını sağlamak için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. 2021'de Ekici ve ark. tarafından yayımlanan RA-ILD mortalite çalışmasında, RA ve ILD arasında geçen süre kısaltıkça mortalitenin anlamlı şekilde arttığı sonucuna ulaşılmıştır (263). Bu bulgu, yüksek inflamasyonun ILD gelişimini ve ağırlığını arttırması veya klinik RA öncesinde gelişmekte olan bir ILD gibi sebeplerle açıklanabilir. Çalışmamızda, kaybedilen hastaların RA ve ILD tanıları arasında geçen süresinin sayısal olarak daha düşük olduğu görülmüş olup bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak olan değerlendirmede Ekici ve ark. çalışmasına benzer bir sonuca ulaşılabilir. Ancak RA ve ILD arasındaki süreyi etkileyen sebepleri ve bu sürenin mortaliteye etkisini daha iyi anlayabilmemiz için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sigara içiciliği, RA ve RA-ILD için bilinen en önemli çevresel risk faktörüdür (35). 2024'te Wang ve ark. tarafından yayımlanan bir metaanalizde -sigara kullanım öyküsü olmayan RA-ILD hastaları ile karşılaştırıldığında- sigaranın RA-ILD olasılığını 1,91 kat arttırdığı bulunmuştur (264). Çalışmamızda RA-ILD tanısı alan katılımcıların %52,5'inin sigara öyküsü olduğu ve WHO'ya göre ülkemizde tütün kullanım oranının %30,5 olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızın bulguları sigara ile RA-ILD arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir (265). Sigara öyküsünün pulmoner fonksiyon testlerine etkisi incelendiğinde, 2020'de Aguilera Cros ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada bazal FVC ve DLCO değerleri ile sigara

öyküsü arasında bir ilişki görülmemiştir (266). 1996'da Saag ve ark. tarafından ve 2023'te Hyldgaard ve ark. tarafından yayımlanan çalışmalarda ise sigara öyküsü olan hastalarda pulmoner fonksiyon testlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür (267,268). Literatürdeki verilerin ışığında değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki bulgular beklentinin aksi yönünde sonuçlar içermektedir. Sigara öyküsü olmayan hastaların son kontroldeki FVC değerleri, ağır sigara içicisi olanlara göre sayısal olarak daha düşük görülmüştür. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tanı anındaki FVC değerleri 80 ve üzeri olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde; ağır sigara içiciler ve hafif sigara içiciler, orta düzeyde sigara içicilere göre daha fazla sayıda görülmüştür. Bu sonuç, FVC değerinde ve sigara içiminde alınacak olan farklı eşik değerleri ile anlamlı bir sonuç olmaktan çıkabilir. FEV1 ve FEV1/FVC oranı değerlerinin de analiz edilmesi ile daha farklı sonuçlara ulaşılabilir. Bu nedenle sigara kullanım oranının oldukça yüksek olduğu ülkemizde, daha geniş hasta sayıları ile non-ILD RA ve RA-ILD hastalarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

RA tanılı hastaların %75-80'i RF ve/veya ACPA pozitifdir. 2006'da ülkemizden ve 2012'de Kore'den yayımlanan iki çalışmada ACPA ile romatoid akciğer hastalığı arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamış ancak 2014'te yapılan bir metaanalizde ACPA'nun RA ilişkili akciğer hastalığıyla -özellikle ILD ile- yüksek ilişkili olduğu sonucu çıkmıştır (85-87). Son olarak 2019'da yayımlanan 2030 hasta içeren bir çalışmada yüksek-orta-düşük-negatif ACPA titrelerinde ILD oranları sırasıyla %10,3-%8,82-%4,92-%1,9 olarak bulunmuştur (88). Sonuç olarak birkaç çelişkili bulgu olsa da literatürde RA hastalarında ILD gelişiminde ACPA'nun önemli rol oynadığı görüşü ağır basmaktadır. Literatür ile benzer şekilde, çalışmamızdaki katılımcıların %84'6'sı seropozitif RA hastasıdır. Bu hastaların %71,4'ünün ACPA değerleri, %53,8'inin hem RF hem de ACPA değerleri yüksek pozitifdir. 2025'te McDermott ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada, bulgularımızla benzer şekilde seropozitif hastalarda ILD gelişiminin seronegatif hastalara göre daha olası olduğu bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada seropozitif hastalarda RA-UIP ve RA-NSIP sıklıkları karşılaştırıldığında herhangi bir fark görülmemiştir (269). Çalışmamızda da McDermott ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hem düşük hem de yüksek titrelerde RF ve ACPA'nun ILD fenotipine etkisi olup

olmadığı araştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda ortaya çıkan önemli bir bulgu, sayısal olarak serolojisi yüksek titrede pozitif olan hastalarda HRCT’de görülen tutulum oranının daha yüksek saptanmasıdır. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tarafımızca görülebildiği kadarıyla literatürde bu konuda bir bilgi bulunmamaktadır. Daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak olan bir çalışmada, yüksek titrede seropozitivitenin ILD ağırlığını arttırabileceği sonucunun bulunabileceği öngörülebilir.

Seropozitivitenin ILD ağırlığına etkisine benzer şekilde, seropozitivite güçlendikçe hastalığın daha şiddetli ilerleyeceği ve pulmoner fonksiyon testlerinde anlamlı düşmeler görüleceği öngörülebilir. Ancak hali hazırda RA-ILD tanısı alan hastalarda RF ve ACPA pozitifliği ile tanı anındaki ve son kontroldeki pulmoner fonksiyon testleri ilişkisi incelendiğinde, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu konuyla ilgili olarak 2019’da Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmada; seronegatif hastalarla karşılaştırıldığında seropozitif hastalarda restriksiyon, obstrüksiyon ve difüzyon anormalliklerinin daha sık olduğu görülmüştür. Bu bulgunun ACPA pozitifliğindense özellikle RF pozitifliği ile ilişkisi olduğu özellikle belirtilmektedir (270). 2021’de Tyker ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, bizim bulgularımıza benzer şekilde RF pozitifliği veya negatifliği ile PFT arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (271). Çalışmamızın bu konudaki en önemli sınırlılığı seronegatif hasta sayısındaki düşüklüktür. Hasta sayısının daha yüksek ve popülasyonun çeşitli olduğu bir veri setinde daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Literatürde RA-ILD hastalarında, sigara kullanımının ve seropozitivitenin mortalite ile ilişkisine yönelik çalışmalar incelendiğinde; 2017’de Zamora-Legoff ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada sigara ve seropozitivite ile RA-ILD mortalitesi arasında ilişki görülmemiştir (272). 2021’de Qiu ve ark. tarafından ve 2023’te McDermott ve ark. tarafından yayımlanan çalışmalarda ise sigara öyküsünün RA-ILD hastalarında mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (273,274). 2016’daki Solomon ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada ise ACPA pozitifliğinin mortalite ile ilişkili saptandığı raporlanmıştır (275). Sigara ve seropozitivitenin mortaliteye etkisi konusunda literatürde çelişkili sonuçlar olup

çalışmamızda; sağ olan ve kaybedilen hastaların sigara kullanımında, RF ve ACPA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda ortalama 55,16 ayda, ILD tanı anında ölçülen tahmini FVC değeri ortalama 80,12'den son kontrolde 71,63'e gerilemiştir. Aynı süre zarfında tahmini DLCO değeri ortalama 72,31'den 56,69'a gerilemiştir. İleri seviyede akciğer tutulumu olan hastaların SFT ve DLCO testlerinin ölçümünde yaşanan zorluklar nedeniyle, son kontroldeki gerçek ortalamanın daha düşük olması gerektiği varsayılabilir. 2019'da Fu ve ark. tarafından yapılan çalışmada bazal DLCO değerinin %45'in altında olmasının kötü prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur (248). Ancak çalışmamızda, tanı anındaki bazal pulmoner fonksiyon testlerinin prognoza bir etkisi görülmemiştir. 2013'te Song ve ark. tarafından ve 2016'da Solomon ve ark. tarafından yapılan çalışmalar, pulmoner fonksiyon testlerinin seyrinin mortaliteyi öngördüğünü göstermektedir (275,276). Bizim çalışmamızda sağ olan ve kaybedilen hastaların ILD tanı anındaki ve son kontroldeki FVC ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında, kaybedilen hastalarda süreç içerisinde sayısal olarak daha fazla düşüş görülmekle birlikte bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha yüksek hasta sayıları içeren ve veri kayıplarının olmadığı bir analizde bu sonucun da istatistiksel olarak anlamlı görülmesi olasıdır.

Çalışmamızda ILD tanı anındaki hastalık aktivite skoru ile tanı anı ve son kontrol pulmoner fonksiyon testleri karşılaştırılarak eklem hastalığının aktivitesinin akciğere olası etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamasa da sayısal olarak ILD tanı anındaki DAS28-ESR'ye göre yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların, ILD tanı anındaki FVC değerlerinin daha düşük olduğu; remisyonundaki hastaların FVC değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Daha yüksek hasta sayıları ile bu bulguda istatistiksel anlamlılık elde edilebilir. Bu bulgu ile korele olabilecek şekilde; 2019'da Sparks ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada, RA hastalık aktivitesi arttıkça ILD gelişme riskinin arttığı bulunmuştur (277). Aralık 2024'te yayımlanan Ramien ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; DAS28 skoru ile RA-ILD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiş ancak ayrıca CRP ve ESR ile karşılaştırma yapıldığında, inflamatuvar belirteçler arttıkça ILD gelişimi ihtimalinin arttığı bulunmuştur (278). Çalışmamızda da Sparks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya

benzer şekilde katılımcıların yaklaşık yarısının ILD tanı anında orta ve yüksek düzeyde hastalık aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır.

RA-ILD hastalık aktivitesinin ILD paternine etkisi olup olmadığına yönelik yapılan analizde, verilerimiz arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Literatürde hastalık aktivitesi ile ILD paterni arasında ilişki olup olmadığını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 2018’ de Paulin ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada sadece ESR ile buzlu cam opasiteleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (279). Ocak 2025’te Karadağ ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada ise, hastaların bazal DAS28-ESR değerleri arttıkça HRCT ‘Warrick’ skorunun (ILD ciddiyetini yarı kantitatif olarak ölçebilmek için HRCT bulguları üzerinden hesaplanan bir skora sistemi) yükseldiği bulunmuş ancak herhangi bir patern ile ilişki görülmemiştir (280). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmış olup RA eklem tutulumunun aktivitesini gösteren DAS28 skoru yerine CRP veya ESR ile genel inflamasyonun ILD paterni ve progresyonu üzerine etkilerini inceleyecek araştırmalar yapılmalıdır. Hastalık aktivitesinin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde ise, DAS28-ESR tanı anı ve son kontrol skorlarında, kaybedilen hastalarda sayısal olarak hastalık aktivitesinin daha yüksek düzeyde olduğu görülmektedir ve ‘p değeri’ sınırdadır ($p=0,073$).

2019’da Yamakawa ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada; UIP paterni %21, probable UIP paterni %20, indetermined for UIP paterni %30 (NSIP/UIP paterni %27 ve erken UIP %3 olmak üzere), NSIP paterni %14, OP paterni %6, NSIP+OP paterni %5 ve karakterize edilemeyenler %3 olarak bulunmuştur (281). 2022’de Laria ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; UIP paterni %13-56, NSIP paterni %12-30, OP paterni %11-15, LİP paterni nadir olarak raporlanmıştır (84). Çalışmamızda -diğer CTD-ILD tutulumlarından farklı olarak RA-ILD tutulumunun fibrotik doğasını vurgulamak amacıyla- UIP, NSIP ve OP paternlerinin yanında possible UIP ve fibrotik NSIP karakterizasyonu da yapılmıştır. Sonuç olarak; %46,2 (30) hastada UIP, %7,7 (5) hastada possible UIP, %15,4 (10) hastada NSIP, %9,2 (6) hastada fibrotik NSIP ve %1,5 (1) hastada LIP paterni saptanmıştır. %20 (13) hastanın tutulumu ise non-spesifik interstisyel değişiklikler nedeniyle andiferansiye olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında OP paterni

saptanmamış olup bulgularımızdaki UIP paterni dominansı literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

HRCT paternleri ile tanı anındaki ve son kontroldeki FVC ve DLCO değişimleri karşılaştırıldığında, UIP ve NSIP paternlerinde -diğer paternlere göre- sayısal olarak hastalığın daha progresif seyrettiği görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı görülme de 'p değeri' sınırda ($p=0,071$) olup daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak bir çalışmada daha anlamlı bir sonuç bulunabilir. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup örneğin, 2019'da Jacob ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde UIP paternindeki hastaların FVC ve DLCO değerlerinde anlamlı şekilde daha fazla düşme olduğu görülmüştür (282).

2016'da Solomon ve ark. ve 2019'da Singh ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, RA-UIP paterninin mortalitesinin diğer ILD subtiplerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (275,283). Çalışmamızda UIP paternine sahip hastalarda akciğer tutulum oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması, RA-UIP hastalarının literatürdeki yüksek morbidite ve mortalitesi ile uyumludur. Ancak ILD paternine göre mortalite oranları değerlendirildiğinde, UIP paterninde -sayısal olarak mortalite yüksek olsa da- istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Andiferansiye paterndeki hastaların akciğer tutulum oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup bu durum, takipsiz ve tedavisiz kalan hastalarda diferansiasyon ile birlikte akciğer tutulumunun artacağını göstergesi olarak kabul edilebilir. Ek olarak fibrotik NSIP paterni gelişen hastaların akciğerleri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde orta şiddette tutulmuştur. Benzer şekilde bu hastalarda, hastalığın ilerleyen dönemlerinde UIP paternine diferansiasyon ve akciğerlerde tutulum oranında artış öngörülebilir. ILD paternine göre RA hastalık yaşları değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı şekilde fibrotik NSIP paternindeki hastaların RA hastalık yaşlarının, NSIP ve andiferansiye paterne oranla daha düşük olduğu görülmüştür (UIP paterni ile karşılaştırıldığında da sayısal olarak RA hastalık yaşı daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.). Fibrotik NSIP paternindeki hastalarda görülen düşük hastalık yaşları, hızlı progresyon ve yoğun inflamatuvar sürecin bir göstergesi olabilir. Bu hastalarda erken dönemde verilebilecek immünsüpresif ve antifibrotik tedavilerin progresyonu yavaşlatma ve durdurma ihtimaline yönelik prospektif

araştırmalara ihtiyaç devam etmektedir. Andiferansiye paterndeki hastaların RA hastalık yaşı ortalamasının yüksek olması hem RA hem de ILD latent dönemlerinin süresinin uzunluğunun göstergesi olabilir. Bu durum ILD taramasında cihaz ve yapay zekâ destekli yöntemlerin olası yararının önemini göstermektedir. Özellikle andiferansiye, possible UIP ve fibrotik NSIP paternindeki hastaların prospektif değerlendirileceği -özellikle cihaz ve yapay zekâ destekli- çalışmalar; hastalığın progresif doğası ve yaygın fibrozis gelişmeden yapılabilecekler konusunda çok değerli bilgiler verecektir.

2019'da Fu ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada HRCT'de; <%10 tutulum %48,87 hastada, %10-30 tutulum %25,19 hastada, >%30 tutulum %25,94 hastada saptanmıştır (248). Çalışmamızda ise daha dengeli bir dağılım görülmektedir. %32,3 (21) hastada <%10 akciğer tutulumu, %35,4 (23) hastada %10-20 akciğer tutulumu, %32,3 (21) hastada >%20 akciğer tutulumu görülmüştür. 2011'de Habib ve ark. tarafından ve 2019'da Jacob ve ark. tarafından yayımlanan çalışmalarda, HRCT vizüel incelemesinde %20'den fazla akciğer tutulumunun mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (282,284). Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı şekilde, HRCT tutulum oranı %20'nin üzerinde olanların mortalitesi daha yüksek görülmektedir. HRCT'de gözlenen tutulum genişliğinin solunum fonksiyon testlerine etkisi incelendiğinde ise, tutulum oranı arttıkça hem vital kapasitede hem de difüzyon kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı düşmelerin olduğu gözlenmektedir. Bu bulgular, katılımcılarda akciğer tutulum genişliği arttıkça arttığı gözlenen mortalite oranları ile de uyumludur.

2016'da Solomon ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada RA-ILD hastalarında; MTX maruziyeti %65, biyolojik ajan maruziyeti %64 olarak saptanmıştır (275). 2019'da Zamora-Legoff ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada ise; MTX maruziyeti %69, LEF maruziyeti %28, biyolojik ajan maruziyeti %71, biyolojik olmayan ajan maruziyeti %55 olarak raporlanmıştır (272). Çalışmamızda ise MTX maruziyeti %90,8, LEF maruziyeti %47,7, b/tsDMARD ajan maruziyeti %77, konvansiyonel immünsüpresif ajan maruziyeti %26 olarak saptanmıştır. Çalışmadaki katılımcılara verilen tedaviler ile ILD paternleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde UIP paterninde RTX kullanımının NSIP paternine göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu

bulgunun morbiditeye ve mortaliteye etkilerini incelemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda antifibrotik ajanların, UIP paternindeki hastaların çok azında ve bir possible UIP paterni hastasında verildiği görülmüştür. Antifibrotik tedavilerin sadece UIP paternindeki hastalarda verilmesi literatür ile paralellik göstermektedir ancak yarar görme ihtimali olan çoğu hastada tedavinin başlanmadığı ve bu hastalarda kombine tedavi yaklaşımlarının henüz oturmadığı anlaşılmaktadır. Literatürde TNFi ajanların RA-ILD tedavisinde mortaliteyi arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (285,286). TNFi dışında kullanılan tedavi ajanlarının mortaliteye etkisi incelendiğinde; 2013'te Kelly ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada herhangi bir etki saptanmamış, 2022'de Kim ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada MTX kullanımının mortaliteyi azalttığı raporlanmış, 2024'te Rudi ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada csDMARD kullanılmayan hastalarda mortalitenin arttığı görülmüştür (287–289). Çalışmamızda herhangi bir tedavi ajanı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmanın bulguları, interstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin önemini vurgulamaktadır. İleri görüntüleme teknikleri ve yapay zekâ destekli analiz yöntemleri, hastalığın erken tanısında giderek daha fazla rol oynamakta ve klinik karar mekanizmalarının hassasiyetini artırmaktadır. Ancak, bu yöntemlerin etkinliği konusunda hala daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar gerekmektedir. Mevcut literatürle uyumlu olarak, hastaların prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden birinin hastalığın şiddeti ve ilerleyiş hızı olduğu tespit edilmiştir. Tedavi yaklaşımları konusunda çalışmanın bulguları, antifibrotik ajanların ve immünsüpresif tedavilerin belirli hasta gruplarında etkili olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, hastalığın heterojen yapısı nedeniyle bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni farmakolojik ajanların etkinliğini değerlendiren uzun dönemli çalışmalar, bu konuda daha net sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, bazı verilerin hastane bilgi yönetim sistemine eksik veya standart bir protokole bağlı olmaksızın kaydedilmiş olması, sonuçların

güvenilirliğini sınırlayabilecek bir faktördür. Ayrıca, çalışmamız tek merkezli olup belirli bir hasta popülasyonuna dayanmaktadır. Bu nedenle, elde edilen bulguların daha geniş bir hasta grubu için genellenebilirliği sınırlı olabilir. Çalışma süresi boyunca elde edilen veriler belirli bir zaman dilimini kapsamaktadır ve uzun dönem sonuçları değerlendirmek mümkün olmamıştır. Bu, değişkenlerin uzun vadeli etkilerini anlamada önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Son olarak, çalışmamız gözlemsel bir tasarıma sahip olduğu için nedensellik ilişkisini doğrudan ortaya koymak mümkün değildir. Bulgularımızın daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli, uzun dönemli ve prospektif tasarımlı çalışmalar, günümüzde tanı ve tedavisinde halen net bir ortak karar bulunmayan RA-ILD hastalığının yönetiminde klinisyenlere ışık tutacaktır.

6. ÖZET

ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TUTULUMU OLAN HASTALARDA DEMOGRAFİK, SEROLOJİK, KLİNİK, RADYOLOJİK PARAMETRELERİN VE TEDAVİ MODALİTELERİNİN KLİNİĞE VE MORTALİTEYE ETKİLERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Fatih ŞAHİNER

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU

Mart 2025, 139 sayfa

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit (RA) hastalarında interstisyel akciğer hastalığı (RA-ILD) tutulumu morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerindendir. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen RA-ILD hastalarında; hastalığın demografik ve serolojik özelliklerinin belirlenmesi, sigara ile olan ilişkisinin araştırılması, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (HRCT) ile fenotipik özelliklerinin ve tutulum şiddetinin tanımlanması, verilen tedavilerin RA-ILD hastalarındaki etkinliğinin değerlendirilmesi ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bu hastalığın mortalitesini etkileyen parametrelerin belirlenmesi, sonuç olarak tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmeye katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde takip edilen 65 RA-ILD tanılı hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, romatoid artrit tanısı almış ve HRCT görüntüsünde interstisyel değişiklikler saptanmış bireylerden oluşmaktaydı. Demografik veriler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, solunum fonksiyon testleri, HRCT görüntüleri ve uygulanan tedaviler hastane bilgi yönetim sistemi hasta dosyalarından elde edildi. Hastalık progresyonu ve mortalite ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, serolojik test sonuçları, hastalık süresi, HRCT bulguları, RA aktivite skorları (DAS28-ESR), solunum fonksiyon testleri ve verilen tedaviler arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın ortalama yaşı $67,14 \pm 9,52$ yıl olup; %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Katılımcıların %26,2'si hayatını kaybederken, exitus

sebeplerinin %58,8'inin pulmoner kaynaklı olduğu tespit edildi. HRCT görüntüsünde akciğer tutulum oranı %20'nin üzerinde olan hastaların kaybedilme oranı anlamlı şekilde yüksek saptandı. Sigara kullanım oranları incelendiğinde; katılımcıların %47,5'inin sigara kullanmadığı, %27,9'unun ise yıllık 30 paketten fazla sigara tükettiği saptandı. Serolojik değerlendirmede RF ve ACPA pozitiflik oranları yüksek olup; RF için %60, ACPA için %71,4 olarak belirlendi. RA ve ILD arasında geçen süre $7,82 \pm 10,16$ yıl olarak bulundu. HRCT değerlendirmelerinde en sık UIP paterni (%46,2) saptandı ve hastaların %32,3'ünde HRCT'de izlenen tutulum %20'den büyük olarak değerlendirildi. ILD tanısı konulduğunda hastaların %33,3'ü remisyundayken, bu oran son kontrolde %71,9'a yükseldi. Benzer şekilde başlangıçta yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların oranı %3,5 iken, son kontrolde yüksek hastalık aktivitesi saptanmadı. FVC ve DLCO değerleri zaman içinde düşüş gösterdi; son kontrol DLCO değeri ortalama $56,69 \pm 21,68$ olarak bulundu. Tedavi açısından değerlendirildiğinde; hastaların %90,8'inin MTX, %75,4'ünün HCQ, %56,9'unun RTX aldığı görüldü. UIP paterni saptanan hastalara RTX uygulama oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi ajanları ile mortalite arasında ilişki görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda; RA-ILD hastalığının ileri yaşta, erkek cinsiyette, seropozitif olan hasta hastalarda, sigara öyküsü olanlarda daha sık görülmesi; RA-ILD mortalitesinin non-ILD RA hastalarına göre yüksek olması; ILD fenotipleri arasında en sık UIP paterninin görülmesi; UIP paterninde akciğer tutulum oranının daha yüksek olması; akciğerdeki tutulum oranı arttıkça pulmoner fonksiyon testlerinin bozulması ve mortalitenin artması gibi sonuçlar literatürden ayrılmamaktadır. Yine literatür ile benzer şekilde, seropozitivite ve DAS28 skoru ile ILD fenotipi arasında bir korelasyon görülmemiştir. Ancak yüksek titrede seropozitif olan hastalarda akciğerdeki hastalığın daha yaygın olabileceği bulgusu sayısal olarak anlamlı gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kaybedilen hastalarda pulmoner fonksiyon testlerinin daha düşük, hastalık aktivitesinin daha yüksek olması; RA ve ILD arasında geçen sürenin kaybedilen hastalarda daha kısa olması; tanı anındaki DAS28-ESR'ye göre yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların ILD tanı anındaki FVC değerlerinin düşük, remisyondaki hastaların yüksek olması; UIP ve NSIP paterninde diğer paternlere

göre PFT'nde düşüşün daha fazla olması; UIP paterninde mortalitenin yüksek olması sonuçları, sayısal olarak anlamlı gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda, benzer çalışmaların aksine sigara öyküsü arttıkça FVC ve DLCO değerlerinde anlamlı bir düşme görülmemiştir. Yine benzer araştırmaların aksine, TNFi ajanlarla -ve hiçbir tedavi ajanıyla- mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce yapılan araştırmalarda; seropozitivitenin pulmoner fonksiyon testlerine, seropozitivitenin ve sigara kullanımının mortalite üzerine etkilerine yönelik çelişkili bulgular olup, bizim çalışmamızda bu konularda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, İnterstisyel akciğer hastalığı, Sigara, DAS28, Seropozitif, Seronegatif, FVC, DLCO, HRCT, UIP, DMARD, Mortalite

7. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL IMPACT OF
DEMOGRAPHIC, SEROLOGICAL, CLINICAL, RADIOLOGICAL
PARAMETERS AND TREATMENT MODALITIES IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE.

Dr. Mehmet Fatih ŞAHİNER

MSc Thesis in Department of Internal Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU

March 2025, 139 pages

Introduction and Objective: Interstitial lung disease involvement in rheumatoid arthritis (RA-ILD) is one of the most significant determinants of morbidity and mortality among RA patients. This study aims to evaluate the demographic and serological characteristics of RA-ILD patients followed in our clinic. And investigate the relationship with smoking, define the phenotypic features and severity of lung involvement using high-resolution computed tomography (HRCT), assess the efficacy of treatments administered in RA-ILD patients, and identify the parameters affecting mortality. Ultimately, we aim to contribute to improving the diagnostic and therapeutic processes of RA-ILD.

Materials and Methods: In this retrospective study, we evaluated 65 patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD) who were followed in our clinic. The study involved individuals diagnosed with rheumatoid arthritis who showed interstitial changes on high-resolution computed tomography (HRCT) imaging. We collected data on demographics, clinical findings, laboratory results, pulmonary function tests, HRCT images, and treatments from the hospital information system patient records. We analyzed the relationships between disease progression, mortality, and factors such as age, gender, smoking history, serological test results, disease duration, HRCT findings, rheumatoid arthritis activity scores (DAS28-ESR), pulmonary function tests, and treatments.

Results: The study included 65 patients, with a mean age of 67.14 ± 9.52 years. Among the participants, 60% were female and 40% were male. Of the total, 26.2% had died, with 58.8% of these deaths attributed to pulmonary causes. Patients who exhibited lung involvement exceeding 20% on HRCT scans had a significantly higher mortality rate. Regarding smoking habits, 47.5% of participants were non-smokers, while 27.9% had a smoking history of more than 30 pack-years. Serological evaluations showed high positivity rates for rheumatoid factor (RF) at 60% and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) at 71.4%. The mean duration between diagnoses of rheumatoid arthritis (RA) and interstitial lung disease (ILD) was 7.82 ± 10.16 years. The most common HRCT pattern observed was usual interstitial pneumonia (UIP), present in 46.2% of patients, while 32.3% had lung involvement exceeding 20% on HRCT. At the time of ILD diagnosis, 33.3% of patients were in remission, which increased to 71.9% at the final follow-up. The proportion of patients exhibiting high disease activity decreased from 3.5% initially to none at the last evaluation. Additionally, forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) values declined over time, with the final mean DLCO value recorded at 56.69 ± 21.68 . In terms of treatment, 90.8% of patients received methotrexate (MTX), 75.4% received hydroxychloroquine (HCQ), and 56.9% received rituximab (RTX). Notably, the rate of RTX administration was significantly higher in patients with the UIP pattern. However, no significant relationship was found between the treatment agents and mortality.

Conclusion: Our study findings align with the literature, indicating that RA-ILD is more common in older patients, males, seropositive individuals, and those with a smoking history. RA-ILD mortality is higher compared to non-ILD RA patients. Among ILD phenotypes, UIP is the most frequently observed pattern, with higher lung involvement percentages in this group. As lung involvement increases, pulmonary function declines, and mortality rises. Consistent with previous studies, no correlation was found between seropositivity, DAS28 score, and ILD phenotype. However, although numerically significant, the finding that patients with high-titer seropositivity may have more extensive lung disease was not statistically significant.

In deceased patients, pulmonary function test results were lower, disease activity was higher, and the interval between RA and ILD diagnoses was shorter. Patients with high disease activity at RA diagnosis had lower FVC values at ILD diagnosis, while those in remission had higher FVC values. Patients with UIP and NSIP patterns exhibited greater declines in pulmonary function, with UIP associated with higher mortality; however, these findings were not statistically significant but aligned with existing literature.

Unlike similar studies, no significant decline in FVC and DLCO values was observed with increased smoking history. Furthermore, in contrast to previous research, no statistically significant relationship was found between TNFi agents (or any treatment agent) and mortality. Prior studies have reported conflicting findings regarding the effects of seropositivity on pulmonary function tests and the impact of seropositivity and smoking on mortality. Our study did not identify a significant correlation in these areas.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Interstitial lung disease, Smoking, DAS28, Seropositive, Seronegative, FVC, DLCO, HRCT, UIP, DMARD, Mortality

8. KAYNAKLAR

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014;73(7):1316–22. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>
2. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017;37(9):1551–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 2010;62(6):1576–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/art.27425>
4. Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(9).
5. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35–61.
6. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med*. 2011;40(1):e53–70.
7. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998;27:S18–24.
8. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers; 2014. p. 222–38.
9. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Suppl 5):v1–58.
10. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arıkan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2005;24:212–4.
11. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:416–20.
12. Ayan G KU ve ark. Türkiye’de romatoid artrit prevalansı/insidansı ve hastaların genel özellikleri. In *Antalya*; 2023. p. 39–39.
13. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.

14. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis–interstitial lung disease in the United States: prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(4):360–9.
15. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis–interstitial lung disease–associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372–8.
16. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91.
17. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology*. 2019;58(11):2031–8.
18. Samhoury BF, Vassallo R, Achenbach SJ, Kronzer VL, Davis III JM, Myasoedova E, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(12):2042–9.
19. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2):528–35.
20. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56(8):622–7.
21. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(1):33–6.
22. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):183–9.
23. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2002;4:1–8.
24. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PLoS One*. 2013;8(3):e58256.
25. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(5):817–22.
26. Nair N, Wilson AG. Assessing the potential of epigenetic targets as biomarkers in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(5):483–8.

27. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:1–12.
28. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1090–100.
29. Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, Keyes K, Costenbader K, Kubzansky LD, et al. Post-traumatic stress disorder and risk for incident rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(3):292–8.
30. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and risk of developing rheumatoid arthritis: results from a population-based case–control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):499–509.
31. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW, Klippel J, Schumacher Jr HR, El-Gabalawy HS. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to *Proteus mirabilis* and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF)-positive rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44(11):1433–41.
32. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895–905.
33. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Migliorini P. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):733–41.
34. Janssen KMJ, de Smit MJ, Brouwer E, de Kok FAC, Kraan J, Altenburg J, et al. Rheumatoid arthritis–associated autoantibodies in non–rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case–control study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:1–10.
35. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):70–81.
36. Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of Smoking on Disease Activity and Quality of Life in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Swedish Case–Control Study With Longitudinal Follow-Up. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(6):1269–77.
37. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(1):38–46.
38. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488–92.

39. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:1–7.
40. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1996;39(10):1711–9.
41. Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, Huang S, Feathers V, Lu B, et al. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2021;48(5):656–63.
42. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106(11):1591–9.
43. Zhao N, Al-Aly Z, Zheng B, van Donkelaar A, Martin R V, Pineau CA, et al. Fine particulate matter components and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1).
44. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014;53(9):1676–82.
45. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010;20(3):280–6.
46. Samhoury BF, Vassallo R, Achenbach SJ, Kronzer VL, Davis III JM, Myasoedova E, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(12):2042–9.
47. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis C V, et al. Identification of citrullinated Hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):869–79.
48. Natalini JG, Baker JF, Singh N, Mahajan TD, Roul P, Thiele GM, et al. Autoantibody seropositivity and risk for interstitial lung disease in a prospective male-predominant rheumatoid arthritis cohort of US veterans. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(4):598–605.
49. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis *Nat Rev Dis Primers* 4: 18001. 2018.
50. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti–citrullinated protein antibody–positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(6):1597–603.

51. Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:1–11.
52. 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(11):1205–13.
53. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–6.
54. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488–92.
55. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:1–7.
56. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
57. Block KE, Zheng Z, Dent AL, Kee BL, Huang H. Gut microbiota regulates K/BxN autoimmune arthritis through follicular helper T but not Th17 cells. *The Journal of Immunology*. 2016;196(4):1550–7.
58. Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Inoue T, Yamada R, et al. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Aug [cited 2025 Jan 9];65(8):1013–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449316/>
59. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2025 Jan 9];166(6):4177–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11238669/>
60. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, Klassen LW, Mohring SM, Young KA, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jan 9];67(3):645–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25417811/>
61. Stoop JN, Liu BS, Shi J, Jansen DTSL, Hegen M, Huizinga TWJ, et al. Antibodies specific for carbamylated proteins precede the onset of clinical symptoms in mice with collagen induced arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2025 Jan 9];9(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025869/>
62. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, Van Der Linden MP, Janssen GMC, Van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U*

- S A [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2025 Jan 9];108(42):17372–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987802/>
63. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Jan 9];233(1):34–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20192991/>
 64. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Jan 9];8(10):573–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907289/>
 65. De Hair MJH, Van De Sande MGH, Ramwadhoebe TH, Hansson M, Landewé R, Van Der Leij C, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 9];66(3):513–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574210/>
 66. Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, Reichert DE, Allen PM. Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis: a critical role for immune complexes. *J Immunol* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2025 Jan 9];172(12):7694–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15187152/>
 67. Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and -independent mechanisms of inflammatory arthritis. *JCI Insight* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Jan 9];4(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843881/>
 68. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* [Internet]. 2009 Dec [cited 2025 Jan 9];15(12):1414–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898488/>
 69. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, Morgan R, Walsh AM, Fan S, et al. Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2025 Jan 9];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282753/>
 70. Hirose T, Goto M, Okumura K. HLA-DR, DQ and DP antigen expression in synovial fluid T lymphocytes in rheumatoid arthritis: cell cycle analysis of HLA-DP positive T cells. *Journal of Rheumatology*. 1990;
 71. Schwartz RH. Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell* [Internet]. 1992 Dec 24 [cited 2025 Jan 9];71(7):1065–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1335362/>
 72. Verwilghen J, Lovis R, De Boer M, Linsley PS, Haines GK, Koch AE, et al. Expression of functional B7 and CTLA4 on rheumatoid synovial T cells. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1994 Aug 1 [cited 2025 Jan 9];153(3):1378–85. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.153.3.1378>
 73. Alten R, Nüßlein HG, Mariette X, Galeazzi M, Lorenz HM, Cantagrel A, et al. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with

- rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study. *RMD Open* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jan 9];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243468/>
74. Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, Mcfarlin JE, Schulze-Koops H, Davis LS, et al. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jan 9];38(1):96–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818579/>
 75. Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-sousa E, Mourão AF, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Jan 9];50(2):278–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047805/>
 76. Walport M, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF alpha--a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* [Internet]. 1992 May [cited 2025 Jan 9];31(5):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1581770/>
 77. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 9];2(5):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870451/>
 78. Stamp LK, Cleland LG, James MJ. Upregulation of synoviocyte COX-2 through interactions with T lymphocytes: role of interleukin 17 and tumor necrosis factor-alpha. *J Rheumatol*. 2004;31(7).
 79. Dayer JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. *J Clin Invest* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jan 9];104(10):1337–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562294/>
 80. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* [Internet]. 2011 Apr 7 [cited 2025 Jan 9];117(14):3720–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304099/>
 81. Firestein GS GM. www.uptodate.com. 2025. Pathogenesis of rheumatoid arthritis.
 82. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, Tarasova NK, Rutishauser D, Ossipova E, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jan 9];74(9):1772–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817415/>
 83. Chatzidionisyou A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jan 9];28(1):76–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599384/>
 84. Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 May 13 [cited 2025 Jan 9];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35646974/>
 85. Korkmaz C, Us T, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their

- relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem*. 2006;39(10):961–5.
86. Jearn LH, Kim TY. Level of anticitrullinated peptide/protein antibody is not associated with lung diseases in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Jan 9];39(7):1493–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753807/>
 87. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 9];41(7):1282–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882837/>
 88. Correia CS, Briones MR, Guo R, Ostrowski RA. Elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2025 Jan 9];38(4):1201–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645754/>
 89. Young HWJ, Williams OW, Chandra D, Bellinghausen LK, Pérez G, Suárez A, et al. Central role of Muc5ac expression in mucous metaplasia and its regulation by conserved 5' elements. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Jan 9];37(3):273–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463395/>
 90. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2025 Jan 9];379(23):2209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345907/>
 91. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Apr 21 [cited 2025 Jan 9];364(16):1503–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506741/>
 92. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Shwu-Fan M, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2232–9.
 93. Adegunsoye A. MUC5B promoter variant: genomic fingerprint for early identification of undiagnosed pulmonary fibrosis. *Thorax* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 9];74(12):1111–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666387/>
 94. Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2025 Jan 9];9(2):97–101. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1782749>
 95. Scott TE, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. HLA-DR4 and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Am J Med* [Internet]. 1987 Apr [cited 2025 Jan 9];82(4):765–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3494398/>

96. Hillarby MC, McMahon MJ, Grennan DM, Cooper RG, Clarkson RWE, Davies EJ, et al. HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1993 Sep [cited 2025 Jan 9];32(9):794–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8369890/>
97. Sugiyama Y, Kano S, Ohno S, Maeda H, Kitamura S. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis: a possible correlation with HLA-B54. *Intern Med* [Internet]. 1994 [cited 2025 Jan 9];33(10):612–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827377/>
98. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2025 Jan 9];48(2):87–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269670/>
99. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2025 Jan 9];191(12):1403–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822095/>
100. Hayashi S, Matsubara T, Fukuda K, Maeda T, Funahashi K, Hashimoto M, et al. A genome-wide association study identifying single nucleotide polymorphisms in the PPFIBP2 gene was predictive for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 9];6(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36382269/>
101. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jan 9];49(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495692/>
102. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jan 10];170(1):ITC1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596879/>
103. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2025 Jan 10];358(9285):903–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567728/>
104. Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jan 10];15(11):687–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595059/>
105. Bryant R England. www.uptodate.com. 2025. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis.
106. Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, Dieudé P, Saraux A. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jan 10];50(3):409–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067722/>

107. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(1):62–7.
108. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2018 Jun 1;29(6):1263–75.
109. Bejarano V, Hensor E, Green M, Haugeberg G, Brown AK, Buch MH, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Jan 10];64(1):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21770041/>
110. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Oct 1;36(2):88–98.
111. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(6).
112. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 10];31(5):251–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/030097402760375124>
113. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1976 [cited 2025 Jan 10];4(4):299–326. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1273600/>
114. Zeben D Van, Hazes JMW, Zwinderman AH, Cats A, Van Der Voort EAM, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1992 [cited 2025 Jan 10];51(9):1029–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417131/>
115. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 10];48(12):1557–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19789202/>
116. Luime JJ, Colin EM, Hazes JMW, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Jan 10];69(2):337–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289382/>

117. Bessiere CM, Sebbag M, Neuhauser EG, Nogueira L, Vincent CS. T. and Serre G.(2001). The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β -chains of fibrin. *J Immun.* 2001;166:4177–84.
118. Vossenaar ER, Deprés N, Lora M, van der Heijden A, Lapointe E, Zendman AJW, et al. The rheumatoid arthritis specific Sa antigen is citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:1–35.
119. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26(1):651–75.
120. Juarez M, Bang H, Hammar F, Reimer U, Dyke B, Sahbudin I, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1099–107.
121. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated α -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2008;58(10):3009–19.
122. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GMC, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(42):17372–7.
123. BOBBIO-PALLAVICINI F, CAPORALI R, BUGATTI S, MONTECUCCO C. What Can We Learn from Treatment-Induced Changes in Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Peptide Antibodies? *J Rheumatol.* 2008;35(10).
124. 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 [Internet].* 2007 Jun 5 [cited 2025 Jan 10];146(11):797–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548411/>
125. Jansen LMA, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MHMT, Dijkmans BAC. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(8).
126. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Rheumatic Diseases other than Rheumatoid Arthritis: A French Multicenter Study. 2008;
127. 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 [Internet].* 2001 [cited 2025 Jan 10];44(8):1736–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
128. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among

- patients with active rheumatoid arthritis: Acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2025 Jan 10];16(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/ar4469>
129. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Limburg PC, Van Der Heijde DMFM, Van De Putte LBA, Van Riel PLGM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1993 Jun 17 [cited 2025 Jan 10];32 Suppl 3:9–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8508266/>
 130. Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl*. 2004;69:48–54.
 131. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sánchez-Castro J, Sopena B, Gude F, et al. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate: Implications among patients with no known inflammatory conditions. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2021 Oct 1;34(5):974–83.
 132. Curtis JR, Van Der Helm-Van Mil AH, Knevel R, Huizinga TW, Haney DJ, Shen Y, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1794–803.
 133. Van der Helm-van Mil AHM, Knevel R, Cavet G, Huizinga TWJ, Haney DJ. An evaluation of molecular and clinical remission in rheumatoid arthritis by assessing radiographic progression. *Rheumatology* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2025 Jan 10];52(5):839–46. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes378>
 134. Heijde DMFMV Der, Leeuwen MAV, Riel PLCMV, Koster AM, Hof MAV t., Rijswijk MHV, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [cited 2025 Jan 10];35(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731813/>
 135. Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kang KY, Kwok SK, Park SH, et al. Radiographic Structural Damage Is Worse in the Dominant than the Non-Dominant Hand in Individuals with Early Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2025 Jan 10];10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247204/>
 136. Cohen SB, Potter H, Deodhar A, Emery P, Conaghan P, Ostergaard M. Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Jan 10];63(5):660–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20413>
 137. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2000

Jul 1 [cited 2025 Jan 10];59(7):521–8. Available from:
<https://ard.bmj.com/content/59/7/521>

138. Baba Y, Abdrabou A. Rheumatoid arthritis - wrist. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2014.
139. Terslev L, Torp-Pedersen S, Sarnik A, Von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: A comparative study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2025 Jan 10];48(9):2434–41. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.11245>
140. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiologia Medica* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jan 10];124(11):1087–100. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-019-01002-2>
141. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 10];43(5):613–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231065/>
142. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Diagnostic Dilemma. *Pulm Med* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2025 Jan 10];2011(1):872120. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2011/872120>
143. Vigne C, Tebib JG, Pacheco Y, Coury F. Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Jan 10];80(1):104–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885144/>
144. Lake FR. www.uptodate.com . 2025. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis.
145. Kim HC, Choi KH, Jacob J, Song JW. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jan 10];15(3):e0229997. Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229997>
146. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 Jan 10];27(5):1164–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10813282>
147. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jan 10];48(6):1710–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540018/>
148. Chen J, Chen Y, Liu D, Lin Y, Zhu L, Song S, et al. Predictors of long-term prognosis in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Scientific*

- Reports 2022 12:1 [Internet]. 2022 Jun 8 [cited 2025 Jan 10];12(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13474-w>
149. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Wiley Online Library* Chen, TJ Doyle, Y Liu, R Aggarwal, X Wang, Y Shi, SX Ge, H Huang, Q Lin, W Liu, Y Cai *Arthritis & rheumatology*, 2015•Wiley Online Library [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jan 10];67(1):28–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.38904>
 150. Maniwa K, Ogushi F, Tani K, Ohmoto Y, Muraguchi M, Sone S. Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1 α in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2025 Jan 10];5(4):315–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2000.00269.x>
 151. Juge PA, Granger B, Debray MP, Ebstein E, Louis-Sidney F, Kedra J, et al. A Risk Score to Detect Subclinical Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jan 10];74(11):1755–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.42162>
 152. Paulin F, Doyle TJ, Mercado JF, Fassola L, Fernández M, Caro F, et al. Development of a risk indicator score for the identification of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2021 Apr 1;17(4):207–11.
 153. Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Venerito V, Fedele AL, Trevisani M, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: The InSPIRAtE validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019 Jun 20 [cited 2025 Jan 10];19(1):1–6. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12890-019-0875-x>
 154. Koduri G, Solomon JJ. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 10];75(12):2067–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.42640>
 155. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST> [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2025 Jan 10];198(5):e44–68. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/>
 156. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol 8, Page 2038 [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2025 Jan 10];8(12):2038. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2038/htm>
 157. Knipe H, Josey L. Usual interstitial pneumonia type pattern. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2012.

158. Koegelenberg CFN, Ainslie GM, Dheda K, Allwood BW, Wong ML, Lalloo UG, et al. Recommendations for the management of idiopathic pulmonary fibrosis in South Africa: a position statement of the South African Thoracic Society. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jan 10];8(12):3711. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5227211/>
159. Al-asadi O, Almusarhed M, Rizvi SAJ, Saka W. Fatal interstitial lung disease caused by Panitumumab-containing chemotherapy regimen. *Ecancermedicalsecience* [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2025 Jan 10];12:841. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6027982/>
160. Jin T, Dhamija E. Cryptogenic organising pneumonia. In: *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org; 2009.
161. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Jan 10];72(3):390–5. Available from: <https://ard.bmj.com/content/72/3/390>
162. Manolescu D, Davidescu L, Traila D, Oancea C, Tudorache V. The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2025 Jan 10];13:437–49. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dcia20>
163. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jan 10];7(1):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519069/>
164. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Jan 10];35(6):368–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765714/>
165. Komarla A, Yu GH, Shahane A. Pleural effusion, pneumothorax, and lung entrapment in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2025 Jan 10];21(4):211–5. Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/fulltext/2015/06000/pleural_effusion,_pneumothorax,_and_lung.8.aspx
166. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Jan 10];84(10):1981–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210094/>
167. Lake FR. *www.uptodate.com*. 2025. Overview of pleuropulmonary diseases associated with rheumatoid arthritis.
168. Greco A, Fusconi M, Macri GF, Marinelli C, Poletti E, Benincasa AT, et al. Cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: radiologic evaluation. *Am J Otolaryngol*. 2012 Nov;33(6):753–5.
169. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: other rheumatoid lung problems. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993 Feb;7(1):17–29.

170. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1994 [cited 2025 Jan 10];53(8):511–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7944635/>
171. Sassoos CSH, Mcalpine SW, Tashkin DP, Baydur A, Quismorio FP, Mongan ES. Small airways function in nonsmokers with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1984 [cited 2025 Jan 10];27(11):1218–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6497918/>
172. Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: Analysis of a single-center case series. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2025 Jan 10];18(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12890-018-0673-x>
173. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, Marchand E, Fraction I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Jan 7 [cited 2025 Jan 10];33(5):1053–61. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/33/5/1053>
174. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 [cited 2025 Jan 10];154(5):1531–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8912776/>
175. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Jan 12];33(3):361–71. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26143419>
176. Yousem SA, Colby T V., Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;131(5):770–7.
177. Koslow M, Young JR, Yi ES, Baqir M, Decker PA, Johnson GB, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Jan 12];29(4):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288558/>
178. Glace B, Gottenberg JE, Mariette X, Philippe R, Pereira B, Lequerré T, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French AutoImmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Jan 12];71(8):1429–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504557/>
179. Libby D, White DA. Pulmonary toxicity of drugs used to treat systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* [Internet]. 1998 [cited 2025 Jan 12];19(4):809–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9917966/>
180. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 12];66(4):803–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24757133/>

181. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2009 Sep [cited 2025 Jan 12];48(9):1065–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321511/>
182. Ito S, Sumida T. Interstitial Lung Disease Associated with Leflunomide. *Internal Medicine*. 2004 Dec;43(12):1103–4.
183. Ji HJ, Kim S Il, Lee JH, Lee S Il, Yoo WH, Choe JY, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Jun [cited 2025 Jan 12];56(6):2094–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530652/>
184. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2025 Jan 12];69(6):1086–91. Available from: <https://ard.bmj.com/content/69/6/1086>
185. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Jan 12];58(2):e3–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key208>
186. Balsa Criado A, SSOR. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis.pdf>. 2019. p. 128–37 SER Evidence-based Rheumatology. (2019). Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis.
187. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2013 10:5 [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2025 Jan 12];10(5):284–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2013.197>
188. Lake FR. www.uptodate.com. 2025. Drug-induced lung disease in rheumatoid arthritis.
189. 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 Rheum* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2025 Jan 12];62(9):2569–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27584>
190. Mackenzie AH. Differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1988 Oct 14;85(4):2–11.
191. Saalfeld W, Mixon AM, Zelig J, Lydon EJ. Differentiating Psoriatic Arthritis from Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review and Guide for Advanced Practice Providers. *Rheumatology and Therapy* 2021 8:4 [Internet]. 2021 Sep 14 [cited 2025 Jan 12];8(4):1493–517. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00365-1>

192. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of Clinical Manifestations in Rheumatoid Arthritis vs. Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jan 12];9(2):331–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00407-8>
193. DICKINSON CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jan 12];23(6):330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8344332/>
194. Mekinian A, Braun T, Decaux O, Falgarone G, Toussiot E, Raffray L, et al. Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases. *Medicine* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jan 12];93(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378738/>
195. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jan 12];69(11):1751–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998041/>
196. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 12];28(3 SUPPL. 59). Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=954>
197. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy* 2005 7:4 [Internet]. 2005 Apr 7 [cited 2025 Jan 12];7(4):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/ar1740>
198. Van Der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2025 Jan 12];49(11):916–20. Available from: <https://ard.bmj.com/content/49/11/916>
199. Prevoo MLL, Van'T Hof M, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(1):44–8.
200. Fleischmann RM, Van Der Heijde D, Gardiner P V., Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];3(1):e000382. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/3/1/e000382>
201. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman MJ, Colglazier CL, Kaell AT, Kunath AM, et al. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) on an MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire): agreement with DAS28

- (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) activity categories, scored in five versus more than ninety seconds. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2025 Jan 12];62(2):181–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20191516>
202. Strand V, Lee EB, Yazici Y, Dikranian A, Wilkinson B, Takiya L, et al. Evaluation of disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib by RAPID3: post hoc analyses from two phase 3 trials. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jan 12];37(8):2043–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4077-3>
 203. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2025 Jan 12];58(9):2622–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23733>
 204. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van 'T Hof MA, Van Rijswijk MH, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with the preliminary american college of rheumatology and the world health organization/international league against rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];39(1):34–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780390105>
 205. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1190–6.
 206. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):74–80.
 207. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];82(1):3–18. Available from: <https://ard.bmj.com/content/82/1/3>
 208. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jan 12];73(7):924–39. Available from: <https://experts.nebraska.edu/en/publications/2021-american-college-of-rheumatology-guideline-for-the-treatment>
 209. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jan 12];33(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987686/>
 210. Abuhelwa AY, Hopkins AM, Sorich MJ, Proudman S, Foster DJR, Wiese MD. Association between obesity and remission in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Scientific Reports* 2020 10:1

- [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2025 Jan 12];10(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75673-7>
211. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(6):824–9.
 212. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):89–95.
 213. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];79(1):39–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413005/>
 214. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a Combination of All Three Medications. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1996 May 16 [cited 2025 Jan 12];334(20):1287–91. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199605163342002>
 215. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];81(1):20–33. Available from: <https://ard.bmj.com/content/81/1/20>
 216. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically-apparent RA-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jan 12];71(9):1472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6716994/>
 217. Brooks R, Baker JF, Yang Y, Roul P, Kerr GS, Reimold AM, et al. The impact of disease severity measures on survival in U.S. veterans with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology* [Internet]. 2022 Nov 28 [cited 2025 Jan 12];61(12):4667–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac208>
 218. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jan 12];76(8):1182–200. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.42861>
 219. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: From mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 12];35(2):222–38. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1371542>

220. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society (vol 63, Suppl V, pg v1, 2008). *Thorax*. 2008;63(11):1029.
221. Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 6657 [Internet]. 2023 Oct 20 [cited 2025 Jan 12];12(20):6657. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/20/6657/htm>
222. Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, Samuelson Jr CO, Abbott TM. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1983;26(10):1269–74.
223. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jan 12];3(1):e000473. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/3/1/e000473>
224. Nakashita T, Motojima S, Fujio N, Jibatake A. The Incidence of Exacerbation of Pre-Existing Interstitial Lung Disease (ILD) Is Higher in TNF Blockers Than in Non-TNF Blockers in RA. In: *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2012. p. S573–4.
225. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jan 12];56(8):1348–57. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex072>
226. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jan 12];59(8):2099–108. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez673>
227. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol*. 2024 Jun 1;39(2):317–29.
228. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology* [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2025 Jan 12];60(4):1882–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa577>
229. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016 Sep 1;54(5):376–9.

230. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019 May 4 [cited 2025 Jan 12];29(3):413–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1481566>
231. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 277 [Internet]. 2020 Jan 19 [cited 2025 Jan 12];9(1):277. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/277/htm>
232. Atienza-Mateo B, Fernández-Díaz C, Vicente-Rabaneda EF, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Casafont-Solé I, et al. Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2024 Jan 1;119:118–24.
233. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2025 Jan 12];17(1):1–13. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13075-015-0835-7>
234. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, Arifuku H, Koyama K, Hirata H, et al. Safety of Tocilizumab on Rheumatoid Arthritis in Patients with Interstitial Lung Disease. *Open Access Rheumatol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 12];16:127–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=doar20>
235. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jan 12];30(3):705–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-022-00936-w>
236. Cronin O, McKnight O, Lindsay Keir , Stuart , Ralston H, Hirani N, et al. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *SpringerO Cronin, O McKnight, L Keir, SH Ralston, N Hirani, H HarrisRheumatology international*, 2021•Springer [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jan 12];41(5):921–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-021-04835-1>
237. d'Alessandro M, Perillo F, ... RRI, 2020 undefined. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. ElsevierM d'Alessandro, F Perillo, RM Refini, L Bergantini, F Bellisai, E Selvi, P CameliInternational Immunopharmacology, 2020•Elsevier [Internet]. [cited 2025 Jan 12]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920313771?casa_token=f3q106_YW_EAAAAA:U7wulhvmNl46ZbdYFaer19356XUe6eqtucN7QedHyFkUR4rXwl0a3LB_Hqk5pOn16_JTG-YIHA
238. Baker MC, Liu Y, Lu R, Lin J, Melehani J, Robinson WH. Incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic and targeted

- synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2025 Jan 12]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2802670>
239. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2013 May;40(5):640–6.
 240. Kelly C, Young A, Ahmad Y, Dawson J, Carty S, Nisar M, et al. 092 The effect of steroids, azathioprine and mycophenolate on the risk of death in rheumatoid lung disease. *RHEUMATOLOGY-LONDON THEN OXFORD-BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY-*. 2016;55(1):i99–100.
 241. Oldham J, Lee C, Valenzi E, ... LWR, 2016 undefined. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. ElsevierJM Oldham, C Lee, E Valenzi, LJ Witt, A Adegunsoye, S Hsu, L Chen, S Montner, JH ChungRespiratory medicine, 2016•Elsevier [Internet]. [cited 2025 Jan 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611116302955>
 242. Prednisone, Azathioprine, and N -Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 May 24 [cited 2025 Jan 13];366(21):1968–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113354>
 243. Matson SM, Baqir M, Moua T, Marll M, Kent J, Iannazzo NS, et al. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2023 Apr 1;163(4):861–9.
 244. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. An open-label extension study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2025 Jan 13];40(10):1843–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780401018>
 245. Gerards AH, Landewé RBM, Prins APA, Bruijn GAW, Thè HSG, Laan RFJM, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Jan 13];62(4):291–6. Available from: <https://ard.bmj.com/content/62/4/291>
 246. Kremer JM, Habros JS, Kolba KS, Kaine JL, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, et al. Tacrolimus in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Jan 13];48(10):2763–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.11257>
 247. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NSL, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 Jan 3 [cited 2025 Jan 13];2018(1). Available from:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010908.pub2/full>

248. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2019 Apr 2;38(4):1109–16.
249. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2025 Jan 13];381(18):1718–27. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908681>
250. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, et al. Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease–Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jan 13];74(6):1039–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.42075>
251. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jan 13];11(1):87–96. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260022002600/fulltext>
252. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 May 1;33(5):514–20.
253. Narváez J, Díaz del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022 Nov 1;18(9):501–12.
254. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 11];73(8):1487–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716070/>
255. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Feb 11];36(4):817–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191607/>
256. Wang JX, Du CG. A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015 Mar 7 [cited 2025 Feb 11];21:708. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4360747/>

257. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Feb 12];20(3):280–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20217173/>
258. Restrepo JF, del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2025 Feb 12];34(9):1529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255186/>
259. Jeganathan N, Nguyen E, Sathananthan M. Rheumatoid Arthritis and Associated Interstitial Lung Disease: Mortality Rates and Trends. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 12];18(12):1970–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951402/>
260. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2025 Feb 12];183(3):372–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851924/>
261. Klester E, Klester K, Shoykhet Y, Elykomov V, Yarkova V, Berdyugina A, et al. Risk factors of interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2025 Feb 12];54(suppl 63):PA1365. Available from: https://publications.ersnet.org/content/erj/54/suppl_63/PA1365
262. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano L, Rojas-Serrano J, Sebastiani M, et al. OP0035 EXAMINATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – PREVALENCE, TIME TO ONSET, AND CLINICAL CHARACTERISTICS. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Feb 12];79(Suppl 1):24–5. Available from: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/24
263. Ekici M, Baytar Y, Kardas RC, Sari A, Akdogan A, Durhan G, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease: Monocentric experience of ten-years. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Feb 17];88(3). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105133>
264. Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS, et al. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* [Internet]. 2024 Dec 31 [cited 2025 Feb 12];56(1):2332406. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07853890.2024.2332406>
265. World Health Organization (WHO). Global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030. Third edition. 2024;26.
266. Cros CA, Vargas MG, Velez RGG, Portal JAR. FRI0049 RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: TOBACCO AND OTHER RISK FACTORS. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 Feb 18];79(Suppl 1):600.2-600. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.4829>

267. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 [cited 2025 Feb 18];39 10(10):1711–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ART.1780391014>
268. Hyldgaard C, Harders S, Blegvad J, Herly M, Masic D, Sofiudóttir BK, et al. Clinical and preclinical pulmonary disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a two-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 18];52(6):601–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009742.2023.2194105>
269. McDermott GC, Hayashi K, Juge PA, Gill R, Byrne S, Gagne S, et al. Impact of Sex, Serostatus, and Smoking on Risk for Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease Subtypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Feb 16];77(2):185–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.25432>
270. Huang S, He X, Doyle TJ, Zaccardelli A, Marshall AA, Friedlander HM, et al. Association of rheumatoid arthritis-related autoantibodies with pulmonary function test abnormalities in a rheumatoid arthritis registry. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Feb 18];38(12):3401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6859190/>
271. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2025 Feb 18];11(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-02066-9>
272. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017 Mar 1;56(3):344–50.
273. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).
274. McDermott GC, Hayashi K, Yoshida K, Moll M, Cho MH, Doyle TJ, et al. Prevalence and mortality associations of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis within a multicentre prospective cohort of smokers. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2023 Oct 1;62(SI3):SI286–95.
275. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2016 Jan 31 [cited 2025 Feb 16];47(2):588–96. Available from: <https://publications.ersnet.org/content/erj/47/2/588>
276. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby T V., et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 17];30(2):103–12. Available from:

<https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/clinical-course-and-outcome-of-rheumatoid-arthritis-related-usual>

277. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Feb 19];71(9):1472–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40904>
278. Ramien R, Rudi T, Alten R, Krause A, Schneider M, Schaefer M, et al. Impact of systemic inflammation and disease activity on the incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis – a nested case-control study within the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Feb 17];26(1):1–13. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-024-03449-9>
279. Paulin F, Mercado JF, Fernández ME, Caro FM, Alberti ML, Fassola LA. Correlation between Lung and Joint Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Cross-Sectional Study. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 17];70(2):76–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718008/>
280. Karadag DT, Dogan S, Gokcen N, Cagdas OS, Yazici A, Cefle A. Warrick score in rheumatoid-arthritis interstitial lung disease: a promising tool for assessing the extent and progression of lung involvement. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2025 Jan 25 [cited 2025 Feb 17];65(1):5. Available from: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-025-00435-w>
281. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Feb 15];11(12):5247–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030242/>
282. Jacob J, Hirani N, Van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, Van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Feb 15];53(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487199/>
283. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec 1;49(3):358–65.
284. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Feb 15];30(2):217–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20503061/>

285. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2111–25.
286. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2014;4(8).
287. Kelly C, Young A, Koduri G, Arthanari S, Nisar M. FRI0115 Disease activity and death in patients with rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(Suppl 3):A409.1-A409.
288. Kim K, Woo A, Park Y, Yong SH, Lee SH, Lee SH, et al. Protective effect of methotrexate on lung function and mortality in rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16.
289. Rudi T, Zietemann V, Meissner Y, Zink A, Krause A, Lorenz HM, et al. Impact of DMARD treatment and systemic inflammation on all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a cohort study from the German RABBIT register. *RMD Open.* 2024 Apr 4;10(2).

9. AKADEMİK BEYAN

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tutulumu Olan Hastalarda Demografik, Serolojik, Klinik, Radyolojik Parametrelerin ve Tedavi Modalitelerinin Kliniğe ve Mortaliteye Etkilerinin Geriye Dönük İncelenmesi” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

04/03/2025

Dr. Mehmet Fatih ŞAHİNER

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

Ek 2. DAS28-ESR

