



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF VE
DMARD TEDAVİ SONUÇLARININ HASTALIK
AKTİVİTE VE İYİLEŞME KRİTERLERİNE GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türkan HARUNLAR

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz

MAYIS-2009

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF VE
DMARD TEDAVİ SONUÇLARININ HASTALIK
AKTİVİTE VE İYİLEŞME KRİTERLERİNE GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türkan HARUNLAR

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 08.10.2007 tarihli ve 10-2007/59 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

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

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF VE DMARD TEDAVİLERİNİN HASTALIK AKTİVİTE VE İYİLEŞME KRİTERLERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Türkan HARUNLAR

28.05.2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ayşe Balat
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Savaş GÜRSOY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Doç. Dr. Savaş GÜRSOY
2. Prof. Dr. Münife NEYAL
3. Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ
4. Yrd. Doç. Dr. Ali AYDENİZ
5. Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Savaş Gürsoy, sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz, sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Altındağ ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan Madenci' ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde emeği geçen Gaziantep Üniversitesi Nöroloji, İç hastalıkları ve Ortopedi Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

5 yıllık asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine, personellerine ve her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Türkan Harunlar
Gaziantep 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Histopatogenez.....	4
2.1.4. Tanı ve Klinik.....	8
2.1.4.1. Tutulan Eklemler.....	9
2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular.....	9
2.1.5. Laboratuvar.....	10
2.1.6. Radyolojik Bulgular.....	11
2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz.....	11
2.1.8. Hastalık Aktivitesi.....	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.10. Tedavi.....	13
2.1.10.1. Farmakolojik Tedavi.....	13
2.1.10.2. Rehabilitasyon.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1.İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇLAR.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29

ÖZET

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF VE DMARD TEDAVİ SONUÇLARININ HASTALIK AKTİVİTE VE İYİLEŞME KRİTERLERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Türkan HARUNLAR

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz

Mayıs 2009, 35 Sayfa

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, öncelikli olarak eklemleri tutan, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA tedavisinde DMARD'lar etkili olmakla birlikte halen birçok hastada hastalık aktivitesi tam olarak kontrol edilememektedir. RA tedavisinde yeni gelişmeler klasik tedaviye yanıtız hastalar için alternatif tedavi seçenekleri sağlamıştır. Günümüzde anti TNF ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde izlenen RA'lı hastaların dosyaları incelendi. 24 haftalık verileri eksiksiz olan 75 romatoid artritli hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi ile klinik ve rutin laboratuvar değeriendirilmeleri dosyaları incelenerek öğrenildi. Hastalar kombine anti TNF alan 37 hasta ve sadece DMARD alan 38 hasta olmak üzere 2 ayrı grupta incelendi. Hastaların DAS28, VAS ve HAQ parametreleri hesaplandı. Tedavi etkinliği ACR20, 50 ve 70 kriterleri ile belirlendi.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Anti-TNF ve DMARD kullanan hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 50.27 ± 7.9 ve 46.79 ± 8.6 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan tez parametrelerinden sadece HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası tez parametreleri her iki grupta da azalma göstermektedir ancak bu azalma anti TNF tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan DAS28, VAS, HAQ değeriğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda anti TNF ve DMARD alan grupta ACR20, 50 ve 70 değeri sırası ile %81-%44, %54-%15, %22-%0 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$).

Sonuç olarak anti TNF ilaçlar hastalık aktivitesini azaltmada, fonksiyonel özürülüğü iyileştirmede ve ACR yanıtlarında DMARD kullanımına göre daha etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, anti TNF, DMARD, ACR20-70

ABSTRACT

COMPARISON OF TREATMENT RESULTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH DMARDS AND ANTI TNF DRUGS BASED ON THE DISEASE ACTIVITY AND REMISSION CRITERIA

Dr. Türkan HARUNLAR

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali Aydeniz

May 2009, 35 Pages

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, inflammatory disorder of unknown etiology that primarily involves joints. Although RA treatment with DMARDs is effective, there are still a great amount of patients whose disease activity can not be fully controlled. Recent advances in treatment of RA provides alternative treatment regimens for unresponsive patients to classical treatment. Anti TNF agents are most frequently used new drugs.

Data were collected by means of a retrospective study of the files of the 75 active RA patients who were followed-up in physical medicine and rehabilitation clinics. The demographic features, the duration of diseases, clinical and laboratory data were recorded from these files. Thirty-seven patients who were taken anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) plus methotrexate constituted the first group and 38 patients who were taken DMARDs (leflunomide+methotrexate, sulfasalazine+methotrexate and methotrexate alone) constituted the second group. The DAS 28, VAS and HAQ parameters of all participant were calculated. The therapeutic efficacy was evaluated by means of ACR20, 50 ve 70 criteria.

There was no significant difference between the age and sex of groups involved into this study. Mean age in patients with treated anti TNF and DMARDs was determined respectively 50.27 ± 7.9 and 46.79 ± 8.6 . There was an statistically significant difference in only HAQ score before treatment. A significant decrease in values of all disease activity parameters was noted but this reduction was significantly greater in the group treated with a biologic agent than in DMARDs group. After 6 months there were statistically significant differences among treatment groups in the HAQ, DAS28, VAS parametres. In our study the proportions of patients achieving ACR20, 50 and 70 responses were also greater in the anti TNF treatment group with 81, 54, 22%, respectively, compared with 44, 15, 0% in DMARDs group ($p < 0.001$).

In conclusion, anti TNF drugs were found significantly effective in reduction of disease activity and functional disability and ACR responses with respect to DMARDs.

Key words: Rheumatoid arthritis, anti TNF, DMARDs, ACR20-70.

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology Criteria
AIMS	: Arthritis Impact Measurement Scales
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ARA	: American Rheumatism Association
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptide
CD	: Cluster of Differentiation
CRP	: C Reaktif Protein
CSSRD	: Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Diseases
DAS	: Disease Activity Score
DIF	: Distal İnterfalangial
DMARDs	: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
dsDNA	: Double Stranded DNA
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: The European League Against Rheumatism
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangial
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MR	: Magnetik Rezonans
MTF	: Metatarsofalangial
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç
OPG	: Osteoprotegerin
PIF	: Proksimal İnterfalangial

RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand
RF	: Romatoid Faktör
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VAS	: Visual Analogue Scale
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Romatoid artritte etiyolojik faktörler.....	4
Tablo 2. Proanjiogenik moleküller.....	5
Tablo 3. 1987 American Rheumatism Association (ARA) kriterleri.....	8
Tablo 4. Romatoid artritte tutulan eklemler ve tutulum sıklığı.....	9
Tablo 5. Romatoid artritte eklem dışı tutulumlar.....	10
Tablo 6. Romatoid artritte kötü prognoz kriterleri.....	11
Tablo 7. Romatoid artritlin ayırıcı tanısı.....	12
Tablo 8. Gruplar arasında bakılan tez parametrelerinin yaşa göre dağılımı.....	20
Tablo 9. Gruplar arasında bakılan tez parametrelerinin cinse göre dağılımı.....	20
Tablo 10. Grup 1 ve 2 için başlangıç ve 6. ayda bakılan tez parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.....	21
Tablo 11. Gruplar arasında tedavi sonrası (6. ay) bakılan tez parametrelerinin karşılaştırılması.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Romatoid artritte sitokinler.....	5
Şekil 2. Pannus oluşumu.....	6
Şekil 3. Romatoid artritte T hücrelerinin rolü.....	7
Şekil 4. Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay bakılan tez parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı.....	19
Şekil 5. Anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupların ACR20, 50 ve 70 cevapları	22

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), fonksiyon kaybı, sakatlık ve yaşam süresinde kısaltmaya yol açabilen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. RA dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmaktadır. Antijen sunan hücreler üzerindeki klas II yüzey moleküllerinin yapısı RA'ya yatkınlık ve şiddetinde önemlidir. RA ile HLADR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kadın/erkek oranı 2-3/1'dir. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür.

Romatoid artrit eklemlerin sinoviyal membranlarında kronik enflamasyonla karakterizedir. Hastalığın ilk belirtisi, genellikle parmak eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek, omuz etkilenir. Aktive olmuş enflamatuvar mediatörler, sinoviyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar. Deri altında romatoid nodüller oluşur. RA sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir.

Hastalık kısa sürede eklem hasarı ve sakatlığa yol açtığından dolayı erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavide amaç, eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması yoluyla hastanın fonksiyonel ve bağımsız bir yaşam sürdürebilmesidir.

Romatoid artrit tedavisinde yeralan güncel tedaviler nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); glukokortikoidler; hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs; disease modifying anti-rheumatismal drugs); metotreksat, sulfosalasilin, leflunomid; TNF (tümör nekroz faktör) inhibitörleri; etanersept, adalimumab, infliksimab; IL-1 (interlökin-1) rekombinant inhibitörü; anakinra ve şimerik anti CD monoklonal antikoru; rituksimab olarak bilinmektedir.

Romatoid artrit tedavisinde yer alan DMARD'lar etkili olmak ile birlikte halen bir çok hastada hastalık aktivitesi tam olarak kontrol edilememektedir.

Romatoid artrit tedavisinde yeni gelişmeler klasik tedaviye yanıtı olmayan hastalar için patogeneizde anahtar rol oynayan TNF alfa gibi sitokinleri hedef alan alternatif tedavi rejimleri sağlamıştır. TNF alfanın romatoid sinovisitte enflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde potansiyel rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir. TNF inhibitörleri infliksimab, şimerik bir insan monoklonal antikoru; etanersept, solubl bir rekombinant füzyon protein reseptörü; ve TNF alfaya karşı geliştirilmiş rekombinant bir insan monoklonal antikoru olan adalimumabtır. Bu sitokin inhibitörlerinin diğer DMARD'ların başarısız olduğu eklem hasarını önleme ve semptomları kontrol almada etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Anti TNF ilaçlar (etanersept, adalimumab, infliksimab) ile klasik tedaviye dirençli hastalarda iyi sonuçlar alınabilmekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir.

Bu çalışmada RA tedavisinde anti TNF ajanlar ile DMARD'ların hastalık aktivite kriterlerine göre etkinliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit nedeni henüz ortaya konamamış, süregelen, ilerleyici enflamatuar bir eklem hastalığıdır. Hastalığın temel klinik bulgusu simetrik, hasarlayıcı poliartrittir. Çoğunlukla küçük eklemleri tutmasına karşın, eklem dışı bulgular da görülür (1). Hastalık sinoviyal eklemlerde şekil bozukluklarına, işlev yitimine ve uzun dönemde sakatlık ve ölümlere yol açmaktadır (2).

Romatoid artrit, çeşitli Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarının yaklaşık %0.5-1'ini etkiler (3).

Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür, ancak ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. RA insidansı 70. dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır (4,5). Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (6). Yıllık insidansın yaklaşık 1000 kişi başına 0.2-0.4 arasında değiştiği bilinmektedir (5).

Tek yumurta ikizlerinde konkordansın çift yumurta ikizlerine göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır (3).

2.1.2. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda genetik ve genetik dışı birçok etmenin rol oynadığı gösterilmiştir (4,7). RA'da genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50'sinden HLA bölgesi sorumludur. Major histokompatibilite antijeni tiplene çalışmaları HLADR haplotipinin β zincirinde ortak bir epitop bölgesi tanımlanmıştır. RA ile ilişkili alleller korunmuş bir aminoasit sekansına sahip olmalarına karşın HLADRB*404, HLADRB*101 ile kıyaslandığında

daha güçlü bir yatkınlık faktörü gibi görülmektedir (8). RA'nın etiyolojisinde yeralan faktörler Tablo 1'de sunulmuştur.

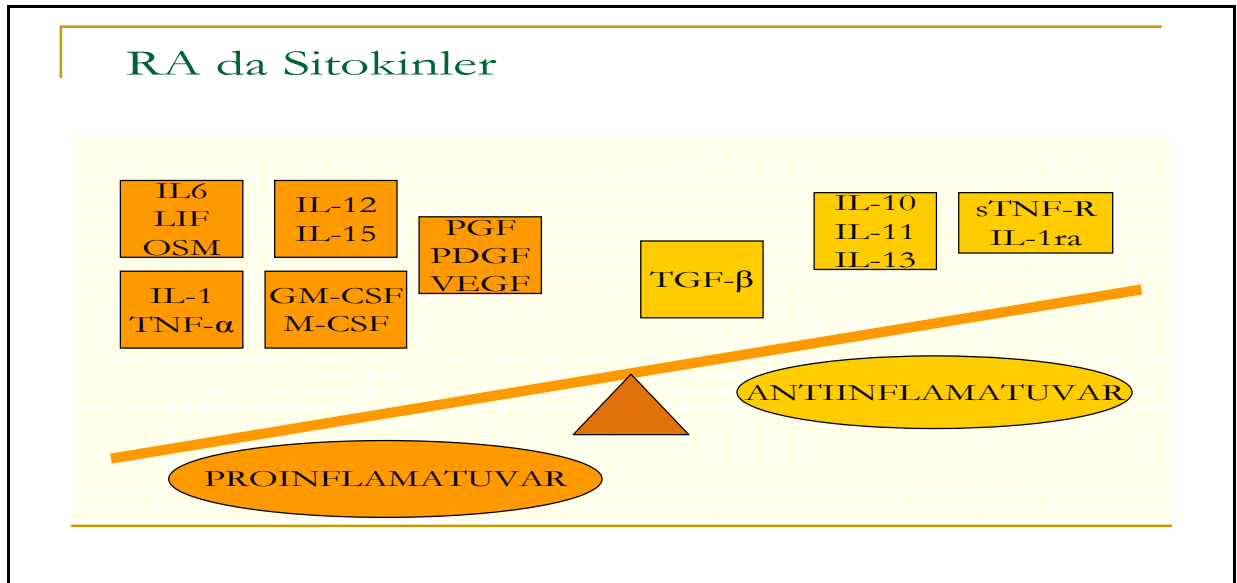
Tablo 1. RA'da etiyolojik faktörler (7).

1. Genetik
2. Cinsiyet, gebelik ve hormonlar
3. Enfeksiyonlar
4. Kişisel alışkanlıklar
5. Antijenler

2.1.3. Histopatogenez

Romatoid artritte enflamasyon sinoviyumda başlar. Sinoviyumdaki erken değişiklikler sinoviyal sınırın hiperplazisi, ödem oluşumu, damar proliferasyonu ve lenfosit infiltrasyonudur. Sinovisitler, makrofaj benzeri A tipi sinovisitler ve fibroblast benzeri B tipi sinovisitler olmak üzere 2 tipe ayrılır. A tipi sinovisitlerin kemik iliğinden eklem içine migrasyonu ve B tipi sinovisitlerin in situ proliferasyonu sonucu sinoviyal hatta hiperplazi gelişir. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler kollajen, hyalurana ek olarak tip A sinovisitler gibi katepsin, kollajenaz ve stromelizin gibi bazı proinflamatuvar moleküller ve diğer metalloproteinazları üreterek sinoviyal enflamasyonu tetiklerler (9).

Romatoid artrit sinoviyal membranında yeralan makrofajlar MHC klas II moleküllerini, bazı kemokinleri (IL-8), proinflamatuvar ve regülatör sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-10, TNF alfa), granülosit-makrofaj koloni-stimülan faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörlerini, proteazları ve diğer mediatörleri salgırlar (Şekil 1) (10).



Şekil 1. RA'da sitokinler.

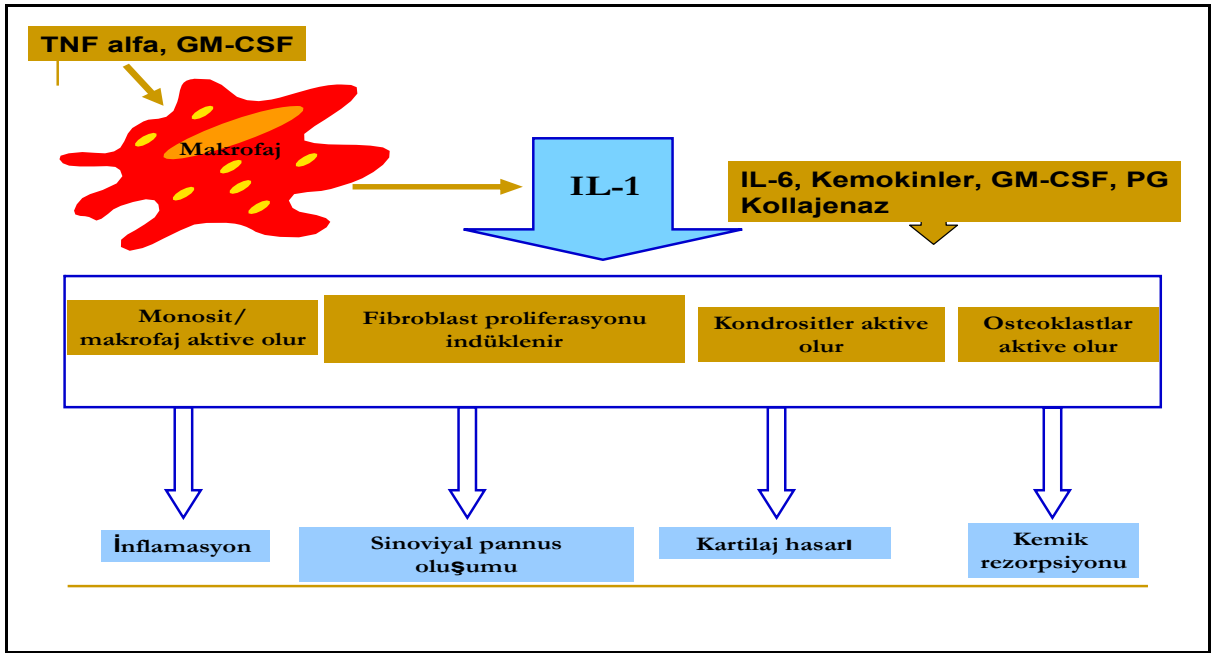
Histolojik olarak RA sinoviyası vasküler proliferasyon, polimorfonükleer hücre infiltratları ve fibrin depozitleri ile karakterizedir. Hücrelerin bu alanda toplanmasında çeşitli sitokinler kadar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi angiogenezi arttıran proangiogenetik moleküller de rol oynar. Proangiogenik moleküller Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmalarda serum VEGF düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (11).

Tablo 2. Proangiogenik moleküller.

1. VEGF
2. Makrofajlar
3. Fibroblastlar
4. Lenfositler
5. TNF alfa
6. IL-1
7. IL-8

Romatoid artritin ileri evrelerinde uzun süreli enflamasyon nedeniyle 'pannus' adı verilen fibroblast, makrofaj, T hücreleri ve damarlardan oluşan sinoviyum dokusu gelişir. Pannus ve sinoviyal dokunun salgıladığı proteazlar ve katepsinleri içeren çeşitli enzim aileleri kıkırdak ve kemik harabiyetini oluştururlar. Hastalığın

progresyonuyla pannus eklem aralığını doldurur ve takip eden fibrozis ve kalsifikasyon kalıcı ankiloza sebep olabilir. Eklemde temel yapısal proteinlerini yıkan enzimlerin başında matriks metalloproteinazlar (MMP) gelir. Kollajenaz-1 (MMP-1) ve stromelizin (MMP-3) eklem hasarına yol açan temel yıkım enzimlerindendir. IL-1, IL-17 ve TNF alfa gibi sitokinler, kısmen fibroblast benzeri sinovisitler ve kondrositler sinoviyal metalloproteinaz gen ekspresyonunun potent indükleyicileridir. Şekil 2’de pannus oluşumu gösterilmiştir (12,13).

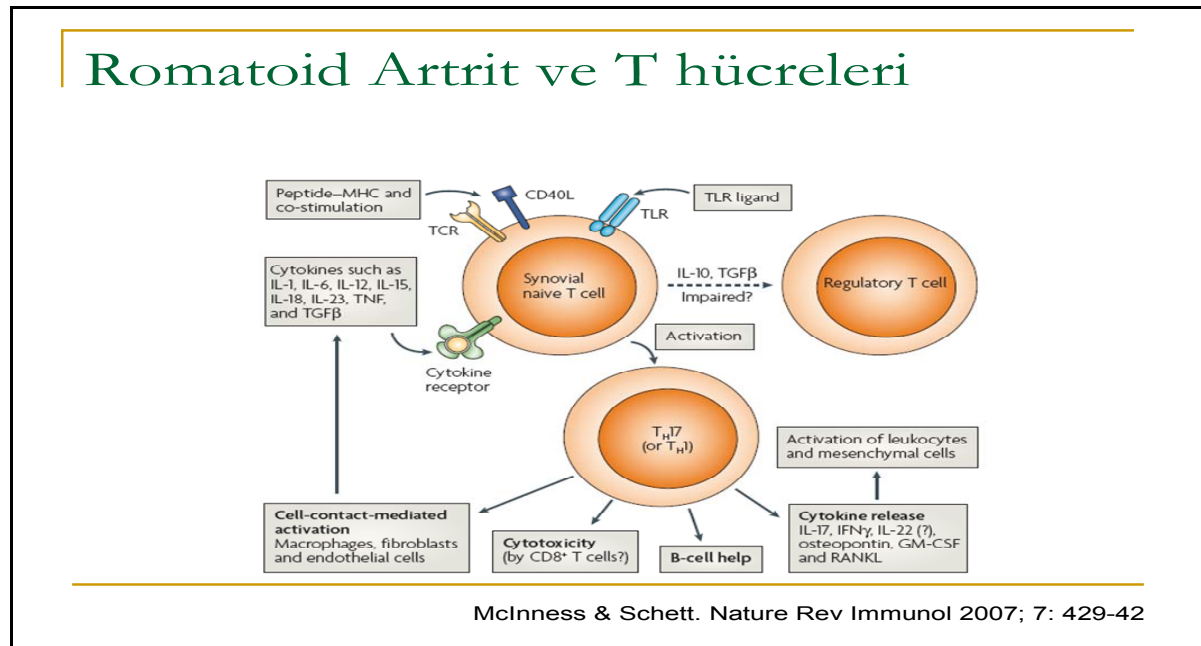


Şekil 2. Pannus oluşumu

Bu yıkım mekanizmaları sonucu ilk olarak eklem çevresinde osteoporoz gelişir, hastalığın ileri evrelerinde ise marjinal erozyonlar oluşur. Osteoklastlar, aktive makrofaj ve fibroblastlar bu süreçte etkili olur. Osteoklast farklılaşmasının ve aktivitesinin etkili bir inhibitörü olan osteoprotegerin (OPG), TNF ailesinin bir üyesidir, osteoblast hücreleri tarafından üretilir ve salınır. OPG, RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) için solubl bir reseptör bağlayıcısı olarak fonksiyon görür ve RANKL’ı bağlamak için RANK ile yarışır. RANKL sentezi birçok sitokin tarafından (özellikle IL-1 ve TNF alfa ve IL-17) uyarılır (13,14).

Genetik çalışmalar RA’nın HLADR4 + MHC klas II ile güçlü birlikteliğini açıklamıştır. HLADR4 moleküllerinin temel işlevi T hücrelerine antijenik peptitleri

sunmaktır. T hücreleri kendine özgü T hücre reseptörü ile eşleştikten sonra aktifleşir. Bu aktivasyonu sağlayan en önemli sitokin IL-2'dir. İnterferon gama, birçok proinflamatuvar sitokin salınımı için makrofajları uyarır. T hücrelerinin RA patogenezindeki rolü Şekil 3'te özetlenmiştir (15). Bu sitokinler arasından TNF alfa ve IL-1 patogeneizde kritik rol oynar. IL-1 ve TNF alfa çoğunlukla monosit ve makrofajlardan salınır. Etkileri sinerjistikdir. TNF alfa hücre yüzey reseptörlerine (p55 ve p75) bağlanarak biyolojik etkisini gösterir (16). IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur. TNF alfa ise proliferatif ve inflamatuvar etkilerden sorumludur. Bunlar arasında kemik ve kıkırdak aşınması, HLA II sınıf salınımı, kollajenaz ve prostaglandin E 2 uyarımı, IL-8'i uyararak kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmak ile T ve B hücrelerini uyarmak sayılabilir (17).



Şekil 3. RA' da T hücrelerinin rolü.

Yaklaşık %30 RA hastası foliküler infiltrat gösteren sinoviyuma sahiptir. Foliküler infiltratların esas hücresel komponentlerinden biri plazma hücrelerine farklılaşabilen B hücreleridir. B hücreleri antijen sunan hücreler gibi T hücrelerine antijenik peptidlerin sunumu ve işlenmesinde görev alırlar. B hücrelerinin immünoglobulin (Ig) reseptörleri ile antijenleri bağladığı iyi bilinmektedir. Lenfoid foliküllerde antijenler

tarafından indüklenen olgun B hücreleri Ig M'ye ek olarak Ig A, Ig G ve Ig E salgılar. Romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan antikorları oluştururlar (18).

2.1.4. Tanı ve Klinik

Romatoid artrit hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte asimetrik de olabilir. Hastalığa özgün belirtiler genellikle dereceli olarak gelişir ve eller, el bilekleri, dizler, ayaklar olmak üzere bazı eklemlerde simetrik olarak tutulduğunda ortaya çıkar. Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. %10 hasta grubunda ise aylar hatta yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir. Myalji, sabah tutukluğu, depresyon ile giden prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir (19). Günümüzde halen geçerli olan 1987 Amerikan Romatizma Derneği kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 1987 American Rheumatism Association (ARA) kriterleri.

1. **Sabah tutukluğu;** eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. **3 veya daha fazla eklemden artrit;** en az üç eklemden hekim tarafından kanıtlanan yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit
3. **El eklemlerinde artrit;** el bileği, metakarpofalangial (MKF) ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit
4. **Simetrik artrit;** vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral metatarsofalangial (MTF) eklemlerin artrit
5. **Romatoid nodüller;** kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
6. **Romatoid faktör;** herhangi bir metod ile anormal miktarda RF pozitifliği
7. **Radyolojik değişiklikler;** ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve /veya periartiküler osteopeni

Bir hastayı RA olarak tanımlamak için sayılan 7 kriterden en az 4 tanesinin var olması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekmektedir (20).

2.1.4.1. Tutulan Eklemler

Romatoid artrit tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilir. RA'da eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır. Eklem şişliği, eklem içindeki sıvı varlığından ya da sinoviyal proliferasyondan kaynaklanabilir. Hastalık ilerledikçe enflamasyonun neden olduğu hasara bağlı olarak eklemlerde deformiteler gelişir. Tablo 4'te RA'da tutulan eklemler ve görülme sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4. RA'da tutulan eklemler ve tutulum sıklığı (%) (21).

Tutulan eklem	Görülme sıklığı (%)
MKF, PİF	91
El bilekleri	78
Dizler	64
Omuzlar	65
Ayak bilekleri	50
Ayaklar	43
Dirsekler	38
Kalçalar	17
Temporomandibular eklemler	8
Servikal omurga	4
Sternoklaviküler eklem	2
Para artiküler bölgeler	27

Romatoid artritte tipik el tutulumu MKF ve PİF eklemlerde lokal simetrik şişliktir. MKF eklemlerde volar subluksasyon ve ulnar deviasyon karakteristiktir. Kuğu boynu (distal interfalangial (DİF) eklem fleksiyonu, PİF ve MKF eklem hiperekstansiyonu) ve düğme iliği deformiteleri (PİF fleksiyonu, DİF hiperekstansiyonu) gelişir. Tendon tutulumuna bağlı tetik parmak ve median sinir sıkışması (karpal tünel sendromu) görülebilir (22).

2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid artrit çeşitli eklem dışı bulguları olan sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular hastalık aktivitesinin esas kanıtı ya da morbidite kaynağı olabilirler (22). RA'nın eklem dışı tutulumları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. RA'da eklem dışı tutulumlar.

1. Nodüller
Olgularının yaklaşık %25'inde, özellikle dirsekte görülür.
2. Akciğer
Plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibrozis en sık görülen akciğer bulgularıdır.
3. Kalp
En sık perikardit görülür.
4. Göz tutulumu
Sekonder Sjögren sendromu veya keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz komplikasyonlarıdır.
5. Sinir sistemi
Serebral vaskülit, inme, tuzak nöropatileri ve mononöritis multipleks görülebilir.
6. Hematolojik tutulum
En sık normositik hipokromik anemi görülür.
7. Vaskülit
Palpabl purpura, cilt ülserleri ya da mononöritis multipleks görülebilir.
8. Böbrekler
Daha çok kullanılan ilaçlara bağlı olarak oluşur.
9. Cilt

2.1.5. Laboratuvar

Romatoid artritte genellikle normositer normokrom bir anemi vardır. Bu bulgu özellikle hastalığın aktivitesi ile ilgilidir. RA'nın tedavi ile düzelmesine paralel olarak anemi de düzelir (23). RA'nın aktif döneminde anemiye eşlik eden en önemli bulgu trombositozdur. Lökosit sayısı normaldir veya hafif lökositoz olabilir (24). RA tedavisinde kullanılan metotreksat ya da NSAİİ gibi ilaçlardan dolayı karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir (25,26). RF hastalığa spesifik değildir, duyarlılığı %70-75'tir. Aktif RA'lı hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artmıştır. RA hastalarının çoğunda sitrüllin içeren proteinlere karşı antikorlar (anti-CCP) saptanabilir. Anti-CCP'nin RA için özgüllüğü yaklaşık %93, duyarlılığı ise %50-90'dır (27).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Direk grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile birlikte eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve eroziv değişiklikler, subluksasyon, eklemde ankiloz izlenebilir. Yapılan çalışmalarda direk grafiye oranla erozyonun tespit edilmesinde ultrasonografinin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (28). Magnetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle erken dönemde kırkırdak erozyonları, tendinit, sinovit ve kemik ödemi değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (29). Yapılan çalışmalarda Anti TNF tedavisi alan RA'lı hastaların dinamik kontrast ile geliştirilmiş MR görüntülenmesinde tedaviden sonra erken sinovit artışında belirgin azalma oranları saptanmıştır (30).

2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz

Romatoid artritte yakınmalar çoğunlukla sinsi başlar ve zamanla artar. Klinik seyir değişkendir. Hastalık zaman zaman iyileşme ya da alevlenmelerle seyrederek. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunda eklem hasarının ilerlemesi sonucu 10-20 yıl içerisinde önemli derecede sakatlığa yol açabilir. Bazı özellikler daha fazla eklem bozukluğu ya da sakatlık gelişme olasılığı ile ilişkilidir. Tablo 6'da RA'nın kötü prognoz kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 6. RA'da kötü prognoz kriterleri (31).

1. 20'den fazla eklemde inatçı enflamasyon
2. RF pozitifliği
3. Romatoid nodüllerin varlığı
4. Ayak eklemlerinin tutulması
5. Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
6. Eklem erozyonlarının olması
7. Şiş eklem sayısının çokluğu
8. Ekstraartiküler tutulum varlığı
9. Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
10. HLADR4 varlığı
11. ESH ve CRP yüksekliği
12. Geç yaşta başlangıç

2.1.8. Hastalık Aktivitesi

Romatoid artritli hastayı klinik izlemede çeşitli özürölülük değerdendirme yöntemleri kullanılmıştır. Steinbrocker Fonksiyonel İndexi (1989) 4 fonksiyonel evreye ayrılmıştır (32).

Evre 1: Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, meslek ve meslek dışı).

Evre 2: Olağan kendine bakım ve meslek aktivitelerini gerçekleştirebilir fakat meslek dışı aktivitelerde kısıtlılık vardır.

Evre 3: Olağan kendine bakım aktivitelerini gerçekleştirebilir fakat meslek ve meslek dışı aktivitelerde kısıtlılık vardır.

Evre 4: Günlük kendine bakım, meslek ve meslek dışı aktivitelerini yapamaz.

Health Assesment Questionanire (HAQ), fonksiyonel özürölülüğü değerdendirme amacı ile RA'da kullanılan bir ankettir (33).

Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS), hastalık aktivitesi ve fonksiyonunu değerdendirmede kullanılan bir diğer skaladır (34,35).

Hastalık aktivitesini ölçmede klinik, laboratuar ve radyolojik sonuçları kapsayan indeksler kullanılmıştır. Bunlar arasında Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) indeksi yer alır. Hastalık iyileşme kriterleri için ise American Collage of Rheumatology (ACR) kriterlerinden faydalanılır (35).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit tanısı, özellikle de ilk evrelerde zor olabilir. Temel laboratuar testlerinin özgüllük ve duyarlılığı düşüktür ve klinik değerdendirme yanımlara açıktır. Bu durum RA'nın diğer akut veya kronik poliartrit nedenlerinden ayırt edilmelidir. RA ile karışabilen hastalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. RA'nın ayırıcı tanısı (36).

Kollajen doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematozis, skleroderma)
Polimyaljia romatika
Seronegatif spondiloartropatiler (Reiter sendromu, Reaktif artrit, Psöriatik artrit)
Kristal depo hastalıkları (Gut, Psödogut)
Osteoartrit
Erişkin Still hastalığı
Viral artritler (Rubella, Parvovirüs B19, Hepatit C, Erken Hepatit B)

2.1.10. Tedavi

2.1.10.1. Farmakolojik Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde NSAİİ, kortikosteroidler, DMARD'lar; sulfasalasin, metotreksat, antimalaryal ilaçlar, altın tuzları, D-penisilamin, siklofosfamid ve son yıllarda biyolojik ajanlar (etanersept, infliksimab, adalimumab, rituksimab, anakinra gibi) kullanılmaktadır.

a) Non Steroid Antienflamatuar İlaçlar:

Romatoid artritin başlangıç tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak ve eklem fonksiyonlarını düzeltmek için kullanılırlar (37).

b) Sulfasalasin:

Sulfasalasin, sulfopiridin ve salisilik asitin bir azo bağıyla birleşmesinden oluşur. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde çeşitli etkileri vardır. Etkin doz 1-2 mg/gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar. Sulfasalasin diğer DMARD'lar ile birlikte kullanılabilir. En sık yan etkisi GIS, deri ve kemik iliği üzerinedir. Erkeklerde geçici infertilite yapabilir. Gebe kalındığında ilaca devam etmek güvenlidir (38).

c) Metotreksat:

Metotreksat, ilk tercih edilen ilaçtır. Metotreksat, esas olarak folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. RA'da düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Antienflamatuar etkisini pürin sentezinin inhibisyonu; hücre dışı adenozin artışı; proinflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu; lenfosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini baskılama ile serum immünglobinlerini azaltma şeklinde gösterir. Metotreksat karaciğerde metabolize olur. %65-80 idrarla atıldığından böbrek yetersizliğinde etkisi artar. Yan etkileri arasında en sık iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve oral aft yer alır. Bu yan etkiler tedaviye folik asit eklenmesi ile azaltılabilir. En önemli yan etkileri ise kemik iliği, karaciğer ve akciğer üzerinedir. Kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinde yükselik, interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve akciğerde nodül gelişimi görülebilir.

Metotreksatın oral ve enjektabl formları bulunmaktadır. Enjektabl formunun gastrointestinal yan etkileri daha azdır ve biyoyararlanımı oral alımına göre daha yüksektir. Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyonların oluşumunu geciktirir (39).

d) Leflunomid:

Leflunomid, dihidro oratat enzimini ve bu yolla DNA sentezini bloke eden, selektif denovo pirimidin nükleotid biyosentez inhibitörüdür. Leflunomid T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Aynı zamanda sinoviyal hücreler tarafından salınan TNF, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve MMP-3 üretimini inhibe eder. Leflunomid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. En sık görülen yan etkileri arasında karaciğer enzimlerinde yükselme, diyare, alopesi, cilt reaksiyonları ve hipertansiyon yer alır. Leflunomid diğer hastalık modifiye edici ajanlar ve biyolojik ajanlar ile birlikte kullanılabilir. Özellikle metotreksat ile birlikte kullanıldığında hastalar karaciğer toksisitesi açısından yakından takip edilmelidir. Leflunomid tedavisinin fonksiyonel işlevsellikte belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (40).

e) Kortikosteroidler:

Antienflamatuar ve immünsupresif etkileri nedeniyle RA'da kullanılırlar. Kortikosteroidler RA'nın aktif dönemlerinde semptomların azalmasını sağlar ve hastalık aktivitesini kontrol altına alır (41,42).

f) TNF inhibitörleri:

RA etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için sitokinler hedef alınarak biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. Enflamatuar yanıtın oluşmasında önemli rol oynayan TNF ve IL-1 bu sitokinlerden başlıcalarıdır. Ülkemizde RA tedavisinde kullanılan üç farklı TNF inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar etanersept, infliksimab ve adalimumabtır. Etanersept, insan IgG'ine bağlanan dimerik 75-kDa ağırlığında soluble bir TNF reseptör füzyon proteinidir TNF alfa molekülüne bağlanır ve bu sayede TNF reseptörü ile etkileşime

girmesini önler. TNF beta (lenfotoksin) bağlama özelliği de vardır. Yarılanma ömrü 4-12 gündür. Haftada iki kez 25 mg veya haftada bir 50 mg derialtına uygulanır. İnfliximab, şimerik anti TNF monoklonal antikorudur. Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF alfayı güçlü bir şekilde bağlar. TNF eksprese eden hücrede lizis yapar. Ortalama yarı ömrü 8-9.5 gündür. Önerilen doz 3 mg/kg, 0. 2. ve 6. haftada ve 8 haftada bir iv infüzyon şeklindedir. Adalimumab, monoklonal insan IgG1 antikorudur. Yarı ömrü 10-20 gündür. 40 mg dozunda iki haftada bir deri altına uygulanır (43).

Anti TNF ilaçların yan etkileri arasında en sık enjeksiyon ya da infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, malignite, otoimmün fenomen, konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan ve nörolojik hastalıklar yer alır (44).

Anti TNF kullanımı ile ilgili en ciddi yan etki enfeksiyon sıklığında görülen artıştır. Bu enfeksiyonların başında tüberküloz gelir. Bu nedenle anti TNF tedavisi başlamadan iyi bir anamnez, akciğer grafisi ve pozitif tüberkülin cilt testi mutlaka yapılmalıdır (45).

Anti TNF tedavisi alan hastalarda bazı otoantikorların (ANA, anti-dsDNA,) pozitifleştiği bilinmektedir. Özellikle infliksimab kullanan hastalarda daha sık görülür. Bu otoantikorların pozitifliği nadiren lupus benzeri semptomlara neden olur (46).

DMARD tedavisine dirençli RA olgularında anti TNF ajanları tek başına ya da metotreksat ile birlikte kullanılabilir. Anti TNF tedavilerinin radyolojik skorda gerileme, klinik ve fonksiyonel işlevsellikte iyileşme sağladığı bilinmektedir (47).

Etanersept ve infliksimab RA dışında diğer inflamatuvar artritlerde (psöriatik artrit, ankilozan spondilit, vb), juvenil romatoid artrit (sadece etanersept) ve enflamatuvar hastalıklarda (psöriasis, üveit) kullanılırlar (48).

g) Rituksimab: Lenfoma tedavisinde uzun süredir kullanılan anti CD-20 monoklonal antikorudur. B hücre depleasyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksiste, antikor aracılı hücresel sitotoksiste ve apoptoz üzerinde etkisini gösterir (49).

Romatoid artrit tedavisi için anakinra ve abatasept gibi diğer biyolojik immünomodülatör ajanların umut verici sonuçları ön çalışmalarla gösterilmiştir (50,51).

2.1.10.2. Rehabilitasyon

Romatoid artritte rehabilitasyon hastalıktaki enflamasyon evrelerine, tutulan eklem sayısı ve şiddetine göre değişir. Akut evrede eklem istirahati ve eklem fonksiyonel pozisyona yakın tutulması önemlidir. Subakut evrede aktif yardımcı eklem hareket açıklığı egzersizleri, fizik tedavi ajanları, yaşamı kolaylaştırıcı cihazlar başlıca rehabilitasyon yöntemleridir. Kronik evredeki hastalarda deformiteler daha fazladır. Bu evrede hastanın özürlülüğünü önlemeye ya da azaltmaya yönelik splintler ve breysler, eklem rekonstrüksiyonları ve egzersiz programı uygulanmalıdır (52). RA'lı hastaların rehabilitasyon programında kullanılan Lansbury skalasında 86 eklem incelenip hastalık aktivitesi eklem büyüklüğüne göre değerlendirilir. 68 eklem değerlendirildiği The Multicenter Trials of the Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Diseases (CSSRD) tarafından önerilen skala ve Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (53-55). Ritchie artiküler indeksinde ise periferik eklemler hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir (56). Fuchs ve arkadaşlarının (57) tanımladığı skala ise European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmistir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran 18-65 yaşları arasında, 1987 ARA kriterlerine göre RA tanısı alan 125 hastanın dosyaları ve ilgili formları incelendi. Bu hastalardan rastgele olarak 75 RA hastası (16 erkek ve 59 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların yaş, medeni hal, yaşadığı yer ve sigara kullanımı sorgulandı. Hasta dosyalarından hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar, ilaç dozları ve kullanma süreleri ile eşlik eden diğer hastalıkları öğrenildi. Kas iskelet sistemi muayenesinde hastalarda eklemlerdeki şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hassasiyet esas alınarak artrit varlığı araştırıldı. Ayrıca sabah tutukluluğu süresi (dakika) ve vizüel analog skala (VAS; 0-100 mm) ile ağrı değerlendirildi. Hastaların ilk inceleme ve izleyen kontrollerinde tam kan, idrar, biyokimya, serolojik tahlilleri ile birlikte el-bilek grafleri değerlendirildi.

Çalışmamıza en az 6 ay süre ile DMARD ya da anti TNF tedavisi alan hastalar alındı. Kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, artrit yapabilecek diğer sistemik ya da otoimmün bir hastalığa sahip olan hastalar ile gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışmamıza ilişkin fakültemizin etik kurulundan 08.10.2007 tarihli ve 10–2007/59 karar ile onay alındı. İlk ve 6. ay olmak üzere iki kez kontrole çağrılan hastalar kullandıkları ilaçlara göre 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (37 hasta); kombine anti TNF (infliksimab, etanersept, adalimumab+metotreksat)

Grup 2 (38 hasta); DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat ve sadece metotreksat)

Bu hastaların ilaç dozları metotreksat 10-25 mg/hafta; leflunomid 20 mg/gün; infliksimab 0, 2, 6. hafta ve sonra her 8 haftada bir; adalimumab iki haftada bir ve etanersept haftada iki kez şeklindeydi. Tüm hastalara bu ilaçların yanında analjezik, NSAİİ ve kalsiyum-D vitamini tedavi desteği ile metilprednizolon 4-16 mg/gün tedavisi almaktaydı.

Fonksiyonel özürölülüğü belirlemek için HAQ indeksi kullanıldı. Son bir haftada hastaların giyinme, kendine bakım, yemek yeme ve yürüme gibi normal günlük aktivitelerini sorgulayan ve 8 alt birimden oluşan yaklaşık 20 soru ile HAQ skorları hesaplandı. Hastanın ankette sorgulanan günlük aktiviteyi herhangi bir zorlukla karşılaşmadan yapması durumunda '0', bu aktiviteyi hiç yapamaması durumunda '3' puan olmak üzere 0 ile 3 arasında değişen puanlar verildi. Her bir kategoride yeralan 2 ya da 3 soru için en yüksek puan alındı, hasta bu kategorideki aktivite için yardımcı cihaz kullanıyor ise puana 1 puan daha eklendi. Bu şekilde elde edilen 8 puanın ortalaması alınarak total puan hesaplandı.

Hastaların DAS28, VAS, HAQ, hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES) ve ESH ile CRP değerleri tez parametreleri olarak kabul edildi.

Hastalık aktivitesi DAS28 indeksi ile hesaplandı. DAS28 ölçümünde hastaların hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ağrı (VAS) ve ESH (mm/h) değerlendirildi. $DAS28 > 5.1$ yüksek hastalık aktivitesi, $DAS28 < 2.6$ ise düşük hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi.

Kontrollerde ilaçların etkinliğini ölçmek için sırasıyla ACR yanıtları değerlendirildi. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, hekimin global değerlendirmesi, ağrı (VAS), HAQ ve ESH (mm/h) ve CRP değerleri ile sırasıyla ACR değerleri hesaplandı. ACR20, 50, 70 yanıtı hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla %20-50-70 düzelme olacak şekilde hesaplandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

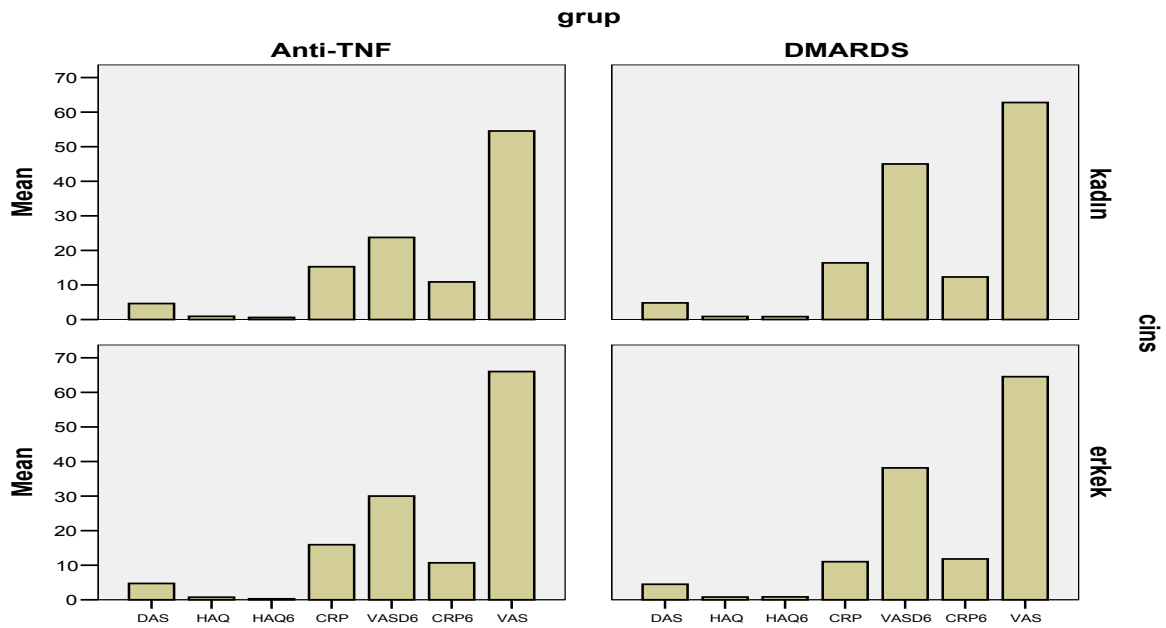
İstatistik değerlendirmelerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Grupların demografik verilerinin ve test parametrelerinin yaşa ve cinse göre farklılıklarının araştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Grupların başlangıç ve 6. ayın sonunda test parametrelerinin karşılaştırılmasında Paired Student-t testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 hasta arasında (anti TNF kullanan 37, DMARD kullanan 38 hasta) cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.103$).

Anti TNF ve DMARD kullanan hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 50.27 ± 7.9 ve 46.79 ± 8.6 olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.07$).

Grup içi yaş ve cinsiyetin tez parametreleri ile ilgili yapılan karşılaştırmalarında DMARD tedavisi alan grupta başlangıç VAS değeri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.033$). Benzer ilişki anti TNF tedavisi alan grupta 6. ay VAS değeri ile cinsiyet arasında saptanmıştır ($p<0.013$). Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay bakılan tez parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyetin tez parametreleri üzerine olan etkisinin araştırıldığı karşılaştırma sonuçları Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.



Şekil 4. Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay bakılan tez parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 8. Gruplar arasında bakılan tez parametrelerinin yaşa göre dağılımı.

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6. ay p değerleri
DAS28	Anti TNF	0.127	0.304
	DMARD	0.342	0.360
VAS	Anti TNF	0.739	0.664
	DMARD	0.033	0.212
HAQ	Anti TNF	0.493	0.727
	DMARD	0.544	0.415
CRP	Anti TNF	0.719	0.254
	DMARD	0.791	0.027
ESH	Anti TNF	0.724	0.285
	DMARD	0.285	0.308
ŞES	Anti TNF	0.556	0.114
	DMARD	0.549	0.234
HES	Anti TNF	0.956	0.248
	DMARD	0.772	0.411

Tablo 9. Gruplar arasında bakılan tez parametrelerinin cinse göre dağılımı.

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6. ay p değerleri
DAS28	Anti TNF	0.570	1.000
	DMARD	0.329	1.000
VAS	Anti TNF	0.251	0.013
	DMARD	0.371	0.467
HAQ	Anti TNF	0.990	0.733
	DMARD	0.829	0.820
CRP	Anti TNF	0.503	0.372
	DMARD	0.440	0.120
ESH	Anti TNF	0.352	0.946
	DMARD	0.366	0.612
ŞES	Anti TNF	0.404	0.156
	DMARD	0.213	0.245
HES	Anti TNF	0.571	0.178
	DMARD	0.602	0.720

Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan tez parametrelerinden HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$).

Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası tez parametreleri her iki grupta da azalma göstermektedir ancak bu azalma anti TNF tedavisi alan grupta istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupta başlangıç ve 6. ay tez parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Grup 1 ve 2 için başlangıç ve 6. ayda bakılan tez parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Parametre	Gruplar	Başlangıç değeri Ortalama±standart sapma	6. ay Ortalama ±standart sapma
DAS28	Anti TNF	4.66±1.58	3.71±1.24
	DMARD	4.74±1.22	4.49±1.21
VAS	Anti TNF	56.08±20.41	40.95±16.94
	DMARD	63.29±18.28	62.50±18.14
HAQ	Anti TNF	0.89±0.72	0.56±0.46
	DMARD	0.86±0.36	0.85±0.26
CRP	Anti TNF	15.35±14.05	10.85±9.94
	DMARD	14.86±13.06	12.17±10.20

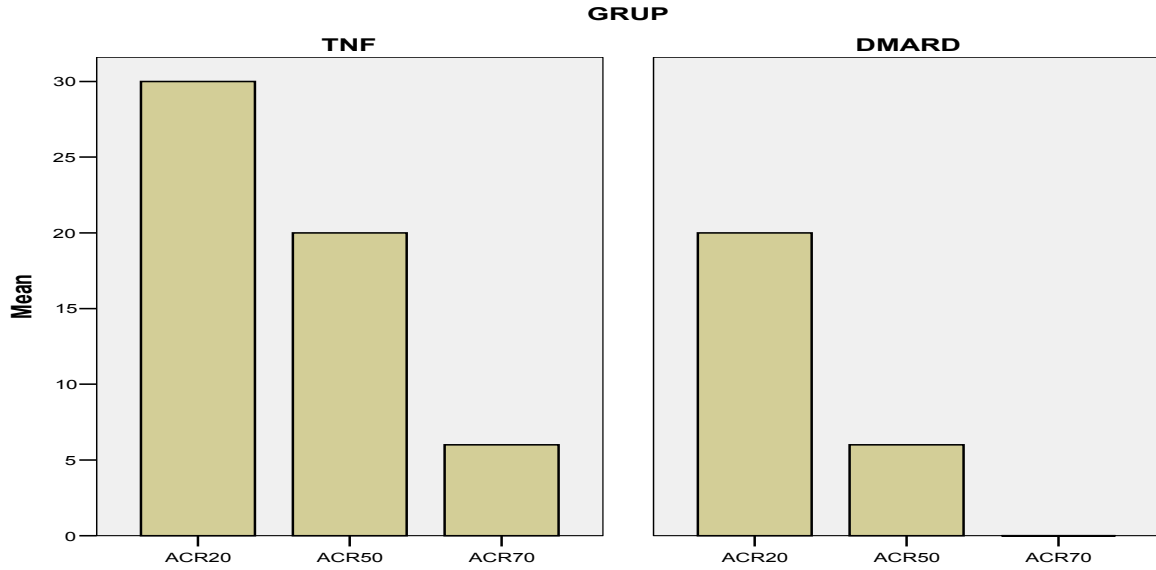
Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan tez parametrelerinden sadece DAS28, VAS, HAQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tablo 11'de bu üç parametre ile p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Gruplar arasında tedavi sonrası (6. ay) bakılan tez parametrelerinin karşılaştırılması.

parametre	p değerleri
DAS28	0.008
VAS	0.000
HAQ	0.002

Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası tüm tez parametreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Çalışmamızda anti TNF ve DMARD alan grupta ACR20, 50 ve 70 değerleri sırası ile %81-%44, %54-%15, %22-%0 olarak saptanmıştır. Her iki grupta ACR değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupların ACR20, 50 ve 70 cevapları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupların ACR20, 50 ve 70 cevapları.

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA periferik eklemlerde simetrik inflamatuvar sinovite neden olur. Sinoviyal inflamasyon kıkırdak hasarı, kemik erozyonu ve bunları takiben eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Tedavide eklem ağrılarının azaltılması, eklem yapılarının ve fonksiyonlarının korunması ile sistemik tutulumun önlenmesi amaçlanır. Hastalık aktivitesini azaltmak için günümüzde NSAİ ilaçlar, DMARD'lar, glukokortikoidler ve anti TNF ilaçlar tek başına ya da kombine şekilde kullanılmaktadır. Son yıllarda anti TNF ilaçların klasik yöntemlerle alternatif olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda DMARD ve anti TNF ilaç alan iki grup RA hastasında hastalık aktivite ölçeklerini ve yaşam kalitesine etkilerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda anti TNF ve DMARD kullanan hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 50.27 ± 7.9 ve 46.79 ± 8.6 olarak hesaplanmıştır. Anti TNF tedavisi alan 37 hastanın sadece 5'ini erkek, DMARD tedavisi alan 38 hastanın ise 11'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Romatoid artritli hastalarda yaş ve cinsiyet ile hastalık aktivite indeksi, fonksiyonel özürlülük ve ağrı ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar kadın cinsiyet ve ileri yaş faktörlerinin belirgin olarak daha kötü bir fiziksel özürlülüğe yol açtığını göstermiştir (58-60). Bizim çalışmamızda her iki grupta bakılan yaş ve cinsiyetin tez parametreleri ile ilgili yapılan karşılaştırmalarında DMARD tedavisi alan grupta başlangıç VAS değeri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.033$). Buna benzer olarak anti TNF tedavisi alan grupta 6. ay VAS değeri ile cinsiyet arasında saptanmıştır ($p < 0.013$). Yaş ve cinsiyetin ağrı parametresi üzerinde etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Wisiowska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 78 aktif RA'lı hastaya sadece metotreksat, sadece leflunomid ve anti TNF+metotreksat kombinasyonu olmak üzere 3 değişik tedavi uygulamışlar, anti TNF+metotreksat grubunda VAS, HAQ ve DAS28 değerleri DMARD alan gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (61). Çalışmamızda ise anti TNF grubunda sadece HAQ değerleri başlangıçta belirgin

yüksek bulunmuştur ($p=0.023$). Ülkemizde düzensiz ilaç kullanımı ve hasta uyumsuzluğunun anti TNF ilaçlara geçme sıklığını arttırmış olabileceği kanısına varılmıştır. Altıncı aydaki hastalık aktivite ölçeklerinden HES, ŞES, ESH, DAS28 ve HAQ anti TNF alan grupta DMARD kullanan iki gruba göre belirgin azalma göstermiştir (61). Çalışmamızda benzer olarak anti TNF grubunda HAQ, VAS, DAS28 parametrelerinde azalma DMARD grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.008$). Tedavi sonrası gruplar arasında bakılan ACR20 iyileşme kriterlerinde fark saptanmamıştır. Ancak anti TNF alan hastaların çoğu (%83) sadece metotreksat alan gruba göre (%50) belirgin olarak ACR50 iyileşme kriterlerini yakalamıştır. Gruplar arasında bakılan ACR70 cevap kriterlerini diğer DMARD tedavisi alan her iki (metotreksat; %7, leflunomid; %13) gruba göre anti TNF grubunda (%50) daha yüksek bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda anti TNF tedavisi alan hastaların çoğu (%81) DMARD alan gruba kıyasla (%44) ACR20 cevap kriterlerini karşılamıştır. Çalışmamızda ACR50 cevap kriterleri anti TNF ve DMARD alan grupta sırasıyla %54-%15 olarak bulunmuştur. ACR70 iyileşme kriterlerini ise anti TNF alan hastaların %22'si karşılarken DMARD tedavisi alan grupta hiçbir hasta karşılayamamıştır.

Barrera ve arkadaşlarının yaptığı (62) benzer çalışmada hastalar 48 hafta izlenmiş, DAS28, ŞES, VAS parametrelerinde azalma anti TNF alan grupta diğer metotreksat alan gruba kıyasla belirgin farklılık bulmuşlardır. Özellikle ilk 24 haftadaki DAS28 değerinde azalma anti TNF alan grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta azalmıştır. Bizim çalışmamızda da 24 haftanın sonunda gruplar arasında bakılan DAS28 değerleri anti TNF alan grupta belirgin olarak azalma göstermiştir ($p=0.008$).

Lan ve arkadaşları (63) 58 aktif RA'lı hastayı iki gruba ayırarak bir gruba metotreksat, diğerine metotreksat+etanersept tedavisi uygulamış, 12 haftanın sonunda kombine tedavi alan hastaların HES, ŞES ve CRP parametrelerinde ve hastalık aktivite kriterlerinden VAS ve HAQ değerlerinde sadece metotreksat alan hastalara göre belirgin azalma görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise 24. haftada bakılan sadece DAS28, VAS ve HAQ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.000$, $p=0.002$). 12. haftada etanersept+metotreksat alan hastaların %90'ı ACR20, %66'sı ACR50, %24'ü ACR70

cevap kriterlerini karşılamakta iken metotreksat alan hastalarda bizim çalışmamıza benzer olarak bu oran sırasıyla %34, %10, %0 olarak bulunmuştur (63).

Lars Klareskog ve arkadaşlarının (64) yaptıkları TEMPO isimli 3 yıllık bir çalışmada 628 aktif RA'lı hasta sadece metotreksat, sadece etanersept ve kombine etanersept+ metotreksat uygulanmış ve 52. haftada bakılan DAS hastalık aktivite kriterinde sadece metotreksat ve etanersept alan gruplarla kıyaslandığında kombine tedavi alan grupta belirgin azalma bulunmuştur. Bizim alışmamızda başlangıç ve 24. haftada bakılan DAS28 değerleri anti TNF alan grupta sırasıyla 4.66, 3.71; DMARD alan grupta 4.74, 4.29 olup anti TNF alan gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Çalışmamızda TEMPO çalışmasına benzer olarak tedavi ncesi HAQ skorlarındaki azalma DMARD alan gruba kıyasla anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). TEMPO çalışmasında 52. haftada etanersept+metotreksat alan grupta ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini karşılayan hastaların oranı sırasıyla %85, %69 ve %43 olarak hesaplanmıştır. Bu oran sadece metotreksat ve etanersept alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$) (64). Bizim alışmamızda da benzer olarak gruplar arasında bakılan ACR değerleri anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Paul Emery ve arkadaşlarının (65) yaptıkları 2 yıllık COMET çalışmasında 542 aktif RA'lı hastaya metotreksat ve etanersept+metotreksat uygulanmış ve hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi tedavi başlangıcı ile ikinci yıl sonunda kıyaslanmıştır. 52. haftada kombine tedavi alan 265 hastanın 132'sinde (%50) sadece metotreksat alan 263 hastanın 73'nde (%28) DAS28 remisyonu ($DAS<2.6$) görülmüştür. Bizim alışmamızda 24. haftada bakılan DAS28 remisyonunu ($DAS28<2.6$) anti TNF alan 37 hastanın 7'si (%19), DMARD alan 38 hastanın 3' (%8) göstermiştir. COMET çalışmasında 52. haftada bakılan şES kombine tedavi alan 265 hastanın 156'sında (%59), metotreksat alan 263 hastanın 99'unda (%38) hiç gözlenmemiştir (65). Bizim alışmamızda da 24. haftada bakılan şES benzer olarak anti TNF alan 37 hastanın 28'inde (%76), DMARD alan 38 hastanın 21'inde (%55) hiç gözlenmemiştir. ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini kombine tedavi alan grupta sırasıyla %86, 71 ve 48 hasta karşılamıştır (65). Bizim alışmamızda anti TNF alan grupta ACR20, 50, 70 cevapları sırasıyla %81, %54, %22 olarak bulunmuştur.

Çok merkezli PREMIER çalışmasında Ferdinand ve arkadaşları (66) 799 aktif RA'lı hastaya adalimumab+metotreksat, sadece metotreksat ve sadece adalimumab tedavisinden oluşan 3 değişik tedavi uygulamış ve iki yıl izlemişlerdir. Birinci yılın sonunda adalimumab+metotreksat grubunun %43'ü, adalimumab grubunun %23'ü ve sadece metotreksat alan hastaların %21'i DAS28 remisyonunu ($DAS28 < 2.6$) sağlamıştır. İkinci yılın sonunda ise kombine tedavi alan hastaların %49'u, adalimumab+metotreksat alan grubun her ikisinin %25'i remisyon sağlamıştır. Biz çalışmamızda anti TNF grubundaki hastaların 24. haftadaki DAS28 remisyonu ($DAS28 < 2.6$) diğer gruba oranla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). PREMIER çalışmasında 1 yılın sonunda bakılan HAQ skorları adalimumab+metotreksat alan grupta (1.1 ± 0.6), sadece adalimumab (0.8 ± 0.7) ve metotreksat (0.8 ± 0.6) alan gruptakilere kıyasla belirgin azalma göstermiştir (66). Bizim çalışmamızda benzer olarak 24. haftada bakılan HAQ skorlarındaki azalma anti TNF alan grupta (0.5 ± 0.4), DMARD alan gruba göre (0.8 ± 0.2) istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p = 0.002$). Çalışmada ACR50 cevaplarını ise anti TNF alan hastaların %62'si, metotreksat alan hastaların %46'sı, adalimumab alan hastaların %41'i yakalamıştır. 2. yılın sonunda da ACR cevapları benzer olarak anti TNF alan grupta daha yüksek olarak bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda da 6. ayın sonunda bakılan ACR cevap kriterleri anti TNF alan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Smolen ve arkadaşlarının (67) yaptığı toplam 428 hastayı kapsayan ATTRACT adlı çalışmada bir gruba infliksimab+metotreksat ve diğer gruba ise sadece metotreksat tedavisi uygulanmış, 54. haftada parametreleri başlangıç değerlerine göre kıyaslanmıştır. ACR20 kriterlerine cevap verenler ve vermeyenler olmak üzere her iki grup 2 alt gruba ayrılmıştır. ACR20'ye cevap vermeyen ve anti TNF alan gruptaki hastaların 54. haftada bakılan DAS28, CRP, ESH, HES, ŞES parametrelerinde sadece metotreksat alan gruba göre belirgin iyileşme saptanmıştır. Gruplar arasında bakılan parametrelerden en fazla iyileşme ŞES ve HES'de olmuştur. HAQ skorlarında 54. haftada anti TNF alan hastaların çok azında iyileşme gözlenirken metotreksat alan grupta belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise 6. ayın sonunda gruplar arasında bakılan tez parametrelerinden sadece HAQ, DAS28 ve VAS değerlerinde belirgin fark görülmüştür. Ancak gruplar

arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası bakılan tüm tez parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

6. SONUÇLAR

1. Romatoid artritli olguların anti TNF ilaçlar (etanersept, infliksimab, adalimumab) ile tedavisi; DMARD tedavisine göre hastalık aktivitesinde belirgin düşmeye ve yüksek remisyona neden olmaktadır.
2. Anti TNF ilaçlar metotreksat ile kombine edildiğinde tek başına kullanılmasına göre daha etkilidir.
3. DMARD kombinasyonları ile tedavinin daha az etkili olduğu gösterilmiştir.
4. Kural olarak RA tedavisi DMARD ve steroid kombinasyonu ile başlar. Ortalama 3 aylık inceleme süresi sonunda tedaviye yeni bir DMARD eklenmesi ve sonuçların yeniden değerlendirilmesi için ortalama bir süre beklenmektedir. Hastalıkların prognozu ve tedaviye olan yanıtları kişiye bağlı olarak değişebildiğinden uygun olgularda alınan yanıtlara, hastalığın kötü prognoz kriterlerinin varlığı ya da yokluğuna göre tedavinin devamına ya da anti TNF ilaç gruba geçişe karar verilmelidir.
5. Bugün için klasik DMARD'lara göre çeşitli üstünlükleri olan anti-TNF grubunun da "Daha nitelikli DMARD" olarak değerlendirmek olasıdır. Bu ilaçlarla yapılan tedavilerde olumlu yanıtın ilaçların kullanıldığı sürece devam ediyor olması, tedavi maliyetinin çok yüksek olması bu ilaçları seçerken göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir.
6. Anti TNF ilaç grubunun uzun dönem yan etki profilinin belirsizliği, özellikle bizim ülkemiz için ayrı bir önemi olan tüberküloz hastalığı ile ilişkisi unutulmamalıdır.
7. Romatoid artrit tedavisinde beklentimiz, hastalığın doğrudan etiyopatogenezine yönelik ilaç seçeneklerinin bulunmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 2:3-12.
2. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. American Collage of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:498-502.
3. Alan J Silman, Jacqueline E Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(suppl 3):S265-S272.
4. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins. 1997;979-992.
5. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby. 2003;757-763.
6. Cutolo M, Serio B, Sulli A, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. In: Bjesma JWJ, Lindan S, Van Der Barnes CG, (eds). *Rheumatology highlights 1995*. *Rheumatol Eur*. 1995;24(s-2):211-214.
7. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders. 2001;921-966.
8. Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large population-based study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:757-62.
9. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol*. 2000;63(1):17-31.

10. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR, Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2(3):189-202.
11. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):721-8.
12. Müller-Ladner U, Gay S. MMPs and rheumatoid synovial fibroblasts: Siamese twins in joint destruction? *Ann Rheum Dis.* 2002;61(11):957-9.
13. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):29-37.
14. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 Suppl 2:ii11-6.
15. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7 Suppl 2:S4-14.
16. Cush JJ. Cytokine therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weishman MH, eds. *Mosby Rheumatology*. 3rd ed. Edinburg h: Elsevier Limited; 2003;461-89.
17. David A, Fox MD. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. *Arch Inter Med.* 2000;28;160(4):437-444.
18. Mauri C, Ehrenstein MR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):205.
19. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.

21. Edward D Haris, Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: William N K, Haris D E, Ruddy S, Sledge B C, editors. Textbook of rheumatology 5th ed, Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company;1997;901.

22. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology. 2005;12:153–165.

23. Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. J Rheumatol. 2006;33(8):1467-8.

24. Ertenli I, Kiraz S, Oztürk MA, Haznedaroğlu I, Celik I, Calgüneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2003;23(2):49-60.

25. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(5):489-98.

26. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis: is it time to update the guidelines? J Rheumatol. 2002 Aug;29(8):1586-9.

27. Martinus AM van Boekel, Erik R Vossenaar, Frank HJ van den Hoogen, Walther J van Venrooij. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 2002;4:87-93.

28. Taylor PC. The value of sensitive imaging modalities in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2003;5(5):210-3.

29. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. Arthritis Res Ther. 2008;10(1):R25.

30. RJ, Barnes T, Connolly S, Eyes B, Campbell RS, Moots R. Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. Skeletal Radiol. 2008;37(3):201-7.

31. van Zeben D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:31-3.

32. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American Collage of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:498-502.

33. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kazis LE. AIMS2: The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35:1-10.

34. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):827-40.

35. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S109-13.

36. Mevorach D, Paget SA. Romatoid artrit. In: Paget SA, Gibofsky A, editors. *Romatoloji ve Klinik Ortopedi El Kitabı*, 4rd ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p. 195-196.

37. Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users: guidelines for appropriate use in chronic illness. *Can Fam Physician.* 2006;52(9):1100-5.

38. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65(13):1825-49.

39. OEwierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep.* 2006;58(4):473-92.

40. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port.* 2006;31(3):215-24.

41. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1998;94(6):557-72.

42. Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35):S77-82.

43. Cush JJ. Cytokines therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weishman MH, eds. *Mosby Rheumatology 3rd ed*. Edinburgh: Elsevier Limited; 2003.p.461-89.

44. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther*. 2004;6 Suppl 2:S12-8.

45. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(11):602-10.

46. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment. *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):35-41.

47. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):39-53.

48. Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74:3-7.

49. Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev*. 2007;6(8):553-8.

50. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004 May;8(18):iii-iv, ix-x, 1-105.

51. Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(4):365-75.

52. Ardıçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu. In: Oğuz H, Dursun E, editors. *Tıbbi Rehabilitasyon*, 1st ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2004;1044-1047.

53. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*. 1958;1:505-522.

54. Egger MJ, Ward JR, Karg MB, Williams HJ, Reading JC. Reliability and validity of the CSSRD functional assessment survey in rheumatoid arthritis. *Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res*. 1995;8(1):21-7.

55. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HL. Articular indices of Joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acute phase response. *Arthritis Rheum*. 1987;30:618-23.

56. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieve P et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patient with Rheumatoid Arthritis. *Q J Med*. 1968;37(147):393-406.

57. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(5):531-537.

58. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Mäkinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):30-4.

59. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boer TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1809-16.

60. Hallert E, Thyberg I, Hass U, Skargren E, Skogh T. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):667-70.

61. Wisiowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-alpha blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. *Rheumatol Int*. 2007;27(7):641-7.

62. Barrera P, van der Maas A, van Ede AE, Kiemeny BA, Laan RF, van de Putte LB et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor- antibody alfa compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):430-9.

63. Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young M Jr. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(8):618-23.

64. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;28;363(9410):675-81.

65. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;2;372(9636):375-82. Epub 2008 Jul 16.

66. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.

67. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D et al. ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020-30.