

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTTE EKSTRAARTİKÜLER**  
**BULGULARIN HASTALIK AKTİVİTESİ VE KLİNİK**  
**PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ahmet ORUÇ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK**

**ANKARA**  
**KASIM 2021**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTTE EKSTRAARTİKÜLER**  
**BULGULARIN HASTALIK AKTİVİTESİ VE KLİNİK**  
**PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ahmet ORUÇ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK**

**ANKARA**  
**KASIM 2021**



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tez Sınav Tutanağı**

|                                             |                                           |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Adı ve Soyadı                               | Ahmet Oruç                                |
| Baba Adı                                    | Mehmet                                    |
| Doğum Yeri/Tarihi                           |                                           |
| Diploma Tarihi / Diploma No                 | 14.07.2015 / 15.311.035                   |
| Mezun Olduğu Fakülte                        | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi      |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | İç Hastalıkları Anabilim Dalı             |
| İhtisas Süresi                              | Yıl: 4 Ay:48                              |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı |

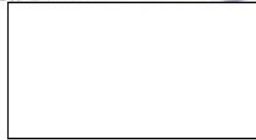
**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Romatoid artritte ekstraartiküler bulguların hastalık aktivitesi ve klinik parametrelerle ilişkisi

**JÜRİ KARARI:** İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Ahmet ORUÇ'un "Romatoid artritte ekstraartiküler bulguların hastalık aktivitesi ve klinik parametrelerle ilişkisi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**BAŞKAN**

Prof. Dr. Mehmet Akif Öztürk



**ÜYE**

Doç. Dr. Hamit Küçük



**ÜYE**

Prof.Dr. Umut Kalyoncu



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yetkin ve tüm değerli hocalarıma,

Çalışmanın her aşamasında destek olan, bilgi ve birikimleriyle yol gösteren, farklı bakış açılarından her zaman yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Akif Öztürk'e,

Tezimin başından sonuna kadar bilimsel desteğini esirgemeyen, kıymetli fikirleri ile ufkumu açan, kendisiyle çalışmanın bir ayrıcalık olduğunu düşündüğüm Prof. Dr. Abdurrahman Tufan'a,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda görevli tüm doktor arkadaşlarıma ve diğer çalışanlara,

Kendinden çok bizleri düşünen, eğitim hayatımız boyunca her türlü fedakarlığı gösteren, çalışkanlığını ve yaşantısını her zaman örnek alacağım, 19.10.2017'de kaybettiğimiz dünyanın en iyi insanı babam Mehmet Oruç'a ve aileme,

Her şeyimin 'tam' dan geriye kalanı, hayattaki en büyük şansım kıymetli eşim Merve Oruç'a teşekkür ederim.

**Dr. Ahmet Oruç**

**ANKARA, 2021**

# İÇİNDEKİLER

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                        | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                                      | ii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                         | v   |
| TABLolar.....                                         | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                               | 3   |
| 2.1.Romatoid Artrit Genel Bilgiler .....              | 3   |
| 2.1.1. Epidemiyoloji.....                             | 3   |
| 2.1.2 Patofizyoloji.....                              | 4   |
| 2.1.2.1 İnflamasyon .....                             | 4   |
| 2.1.2.2 Sinovyum ve kıkırdak doku .....               | 4   |
| 2.1.2.3 Genetik .....                                 | 5   |
| 2.1.2.4 Otoantikolar .....                            | 6   |
| 2.1.3 Etyoloji.....                                   | 7   |
| 2.1.4 Romatoid artritte tanı ve sınıflama.....        | 10  |
| 2.1.5 Romatoid artritte hastalık aktivitesi .....     | 11  |
| 2.1.6 Romatoid artritte ekstraartiküler bulgular..... | 16  |
| 2.1.6.1 Romatoid artritte kütanöz tutulum .....       | 18  |
| 2.1.6.2 Romatoid artritte kas-iskelet tutulumu .....  | 19  |
| 2.1.6.3 Romatoid artritte akciğer tutulumu .....      | 20  |
| 2.1.6.4 Romatoid artritte göz tutulumu .....          | 22  |
| 2.1.6.5 Romatoid artritte nörolojik tutulum .....     | 23  |
| 2.1.6.6 Romatoid artritte kardiyak tutulum .....      | 24  |
| 2.1.6.7 Romatoid artritte hematolojik tutulum .....   | 26  |
| 2.1.6.8 Romatoid artritte böbrek tutulumu .....       | 28  |

|                                                         |     |
|---------------------------------------------------------|-----|
| 2.1.7 Romatoid artrit tedavisi .....                    | 29  |
| 3. MATERYAL-METOD .....                                 | 32  |
| 3.1. Hastalar ve çalışma protokolü.....                 | 32  |
| 3.2. İstatistiksel yöntem.....                          | 36  |
| 3.3. Araştırmanın etik yönü .....                       | 37  |
| 4. BULGULAR.....                                        | 38  |
| 4.1. Genel değerlendirme .....                          | 38  |
| 4.1.1. Demografik ve klinik veriler.....                | 38  |
| 4.1.2. Hastalık aktivite değerlendirme .....            | 42  |
| 4.1.3. Tedavi değerlendirme .....                       | 47  |
| 4.1.4. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ..... | 48  |
| 4.2. Sistemlerin değerlendirmesi.....                   | 49  |
| 4.2.1. Kütanöz tutulum.....                             | 49  |
| 4.2.2. Kas-iskelet sistemi tutulumu.....                | 52  |
| 4.2.3. Akciğer tutulumu .....                           | 55  |
| 4.2.4. Göz tutulumu.....                                | 58  |
| 4.2.5. Nörolojik tutulum.....                           | 60  |
| 4.2.6. Kardiyak tutulum .....                           | 63  |
| 4.2.7. Hematolojik tutulum .....                        | 66  |
| 4.2.8. Böbrek tutulumu .....                            | 69  |
| 5. TARTIŞMA .....                                       | 73  |
| 6. SONUÇLAR .....                                       | 90  |
| 7. KAYNAKLAR .....                                      | 92  |
| 8. ÖZET .....                                           | 103 |
| 9. ABSTRACT .....                                       | 104 |
| 10. ÖZGEÇMİŞ.....                                       | 105 |
| EKLER .....                                             | 106 |

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ek-1 HAQ (Health Assessment Questionnaire).....                                      | 106 |
| Ek-2 SF 36 [Short form 36 (Kısa form 36)] .....                                      | 107 |
| Ek-3 The Work Productivity and Activity Impairment: General health<br>(WPAI:GH)..... | 110 |
| Ek-4 Etik Kurul Onay Formu.....                                                      | 112 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                         |                                                               |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>%</b>                | Yüzde                                                         |
| <b>ACPA</b>             | Anti siklik sitrüllenmiş peptit antikor                       |
| <b>ACR</b>              | American College of Rheumatology                              |
| <b>AFR</b>              | Akut faz reaktanı                                             |
| <b>ANA</b>              | Anti nükleer antikor                                          |
| <b>ANCA</b>             | Anti nötrofil sitoplazmik antikor                             |
| <b>C4</b>               | Kompleman 4                                                   |
| <b>Cm</b>               | Santimetre                                                    |
| <b>CRP</b>              | C reaktif protein                                             |
| <b>CTLA4</b>            | Sitotoksik T lenfosit protein 4                               |
| <b>DAS 28</b>           | Disease Activity Score (Hastalık aktivite skoru) 28           |
| <b>DLCO</b>             | Akciğer karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi                   |
| <b>DMARD</b>            | Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç                  |
| <b>EA</b>               | Ekstraartiküler                                               |
| <b>ENA</b>              | Ekstrakte edilebilir nükleer antijen                          |
| <b>ESH</b>              | Eritrosit sedimentasyon hızı                                  |
| <b>EULAR</b>            | European League Against Rheumatism                            |
| <b>FS</b>               | Felty sendromu                                                |
| <b>GA</b>               | Güven aralığı                                                 |
| <b>GN</b>               | Glomerulonefrit                                               |
| <b>HAQ</b>              | Health Assessment Questionnaire (Sağlık değerlendirme anketi) |
| <b>HLA</b>              | Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)              |
| <b>HRCT</b>             | High resolution computed tomography                           |
| <b>IFA</b>              | İndirekt floresan antikor                                     |
| <b>IL</b>               | İnterlökin                                                    |
| <b>IQR</b>              | Interquartile range (çeyrekler arası aralık)                  |
| <b>JAK</b>              | Janus kinaz                                                   |
| <b>Kg/m<sup>2</sup></b> | Kilogram/metrekare                                            |
| <b>KOAH</b>             | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı                           |

|                                |                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Mg</b>                      | Miligram                                                      |
| <b>MKF</b>                     | Metakarpofalangial                                            |
| <b>Mm</b>                      | Milimetre                                                     |
| <b>Mm<sup>3</sup></b>          | Milimetre küp                                                 |
| <b>MmHg</b>                    | Milimetre cıva                                                |
| <b>MTF</b>                     | Metatarsofalangial                                            |
| <b>NSAID</b>                   | Non steroid antiinflamatuvar ilaç                             |
| <b>NSIP</b>                    | Non spesifik interstisyel pnömoni                             |
| <b>PADI4</b>                   | Peptidilarjinin deiminaz                                      |
| <b>PaGA</b>                    | Patient Global Assessment                                     |
| <b>PİF</b>                     | Proksimal interfalangial                                      |
| <b>PTPN22</b>                  | Protein tirozin fosfataz nonreseptör 22                       |
| <b>RA</b>                      | Romatoid artrit                                               |
| <b>RANKL</b>                   | Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör KB Ligand                   |
| <b>RF</b>                      | Romatoid faktör                                               |
| <b>SD</b>                      | Standart deviasyon (sapma)                                    |
| <b>SPSS</b>                    | Statistical Package for Social Sciences                       |
| <b>TNF <math>\alpha</math></b> | Tümör Nekrozis Faktör alfa                                    |
| <b>UIP</b>                     | Usual interstitial pneumonia (Yaygın interstisyel pnömoni)    |
| <b>VAS</b>                     | Vizüel analog skalası                                         |
| <b>VKİ</b>                     | Vücut kitle indeksi                                           |
| <b>WPAI:GH</b>                 | The Work Productivity and Activity Impairment: General Health |

## TABLÖLAR

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. ACR 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri .....                          | 10 |
| Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri .....               | 11 |
| Tablo 2.3. DAS 28 hastalık aktivite değerleri .....                                | 14 |
| Tablo 3.1. Çalışmada araştırılan ekstraartiküler bulgular .....                    | 33 |
| Tablo 4.1. RA hastalarında demografik özellikler ve hastalık ilişkili durumlar ... | 38 |
| Tablo 4.2. RA hastalarında ek hastalıklar .....                                    | 40 |
| Tablo 4.3. RA hastalarında diğer antikorlar .....                                  | 41 |
| Tablo 4.4. RA aktivitesi hasta değerlendirme .....                                 | 42 |
| Tablo 4.5. Eklem tutulumları .....                                                 | 43 |
| Tablo 4.6. Akut faz reaktanları ve DAS 28 .....                                    | 43 |
| Tablo 4.7. Health Assessment Questionnaire (HAQ) değerlendirme .....               | 44 |
| Tablo 4.8. SF 36 değerlendirme .....                                               | 45 |
| Tablo 4.9. Çalışabilirlik ve üretkenlik .....                                      | 46 |
| Tablo 4.10. RA tedavi değerlendirme .....                                          | 47 |
| Tablo 4.11 Ekstraartiküler tutulumu etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi  | 48 |
| Tablo 4.12. Ekstraartiküler kütanöz tutulumlar .....                               | 49 |
| Tablo 4.13. Kütanöz tutulum olan hastalarda DAS 28 ve AFR .....                    | 50 |
| Tablo 4.14. Kütanöz tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....            | 51 |
| Tablo 4.15. Kütanöz tutulumu etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi .....   | 52 |
| Tablo 4.16. Kas-iskelet sistemi ekstraartiküler tutulumlar .....                   | 52 |
| Tablo 4.17. Kas-iskelet tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR .....               | 53 |
| Tablo 4.18. Kas-iskelet tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....        | 53 |
| Tablo 4.19. Kas-iskelet tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi . | 54 |
| Tablo 4.20. Akciğerde ekstraartiküler tutulumlar .....                             | 55 |
| Tablo 4.21. Akciğer tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR .....                   | 55 |
| Tablo 4.22. Akciğer tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....            | 56 |
| Tablo 4.23. Akciğer tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi ..... | 57 |
| Tablo 4.24. Ekstraartiküler göz tutulumları .....                                  | 58 |
| Tablo 4.25. Göz tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR .....                       | 58 |
| Tablo 4.26. Göz tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....                | 59 |
| Tablo 4.27. Göz tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi .....     | 60 |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.28. Ekstraartiküler nörolojik tutulumlar.....                              | 60 |
| Tablo 4.29. Nörolojik tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR.....                  | 61 |
| Tablo 4.30. Nörolojik tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik.....             | 62 |
| Tablo 4.31. Nörolojik tutuluma etkili faktörlerin Logistic regrasyon analizi ..... | 63 |
| Tablo 4.32. Ekstraartiküler kardiyak tutulumlar .....                              | 63 |
| Tablo 4.33. Kardiyak tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR.....                   | 64 |
| Tablo 4.34. Kardiyak tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....             | 65 |
| Tablo 4.35. Kardiyak tutuluma etkili faktörlerin Logistic regrasyon analizi.....   | 65 |
| Tablo 4.36. Ekstraartiküler hematolojik tutulumlar .....                           | 66 |
| Tablo 4.37. Hematolojik tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR.....                | 67 |
| Tablo 4.38. Hematolojik tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....          | 68 |
| Tablo 4.39. Hematolojik tutuluma etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi...  | 69 |
| Tablo 4.40. Ekstraartiküler renal sistem tutulumları.....                          | 69 |
| Tablo 4.41. Renal tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR .....                     | 70 |
| Tablo 4.42. Renal tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik .....                | 71 |
| Tablo 4.43. Renal tutuluma etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi .....     | 71 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit, özellikle diartroidal eklemleri etkileyen, ilerleyici sinovit ile kıkırdak ve kemik hasarı yapabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Belirli popülasyonlarda değişkenlik göstermekle birlikte sıklığı %0,5-1 arasında değişmektedir. Kadınlarda prevelans erkeklere göre 2-3 kat fazladır. Yıllık insidans kadınlarda yaklaşık 40/100.000, erkeklerde bu değerin yarısı kadardır(1).

Romatoid aritri; primer olarak eklem tutulumu yapsa da romatoid nodül, pulmoner tutulum, nörolojik tutulum, vaskülit gibi ekstraartiküler manifestasyonları olan ve sistemik komorbiditelerle giden bir sendrom olarak düşünmek gerekir(1). Dahası neden olduğu kronik inflamasyon; sekonder amiloidozis, lenfoma ve artmış kardiyovasküler risk ile hatta mortaliteyle ilişkilidir. Bu ekstraartiküler tutulumların sıklığı yapılan çalışma ve ilgili popülasyonlar arası farklar nedeniyle %18-41 arasında değişmektedir(2).

RA ekstraartiküler tutulumun patogenezi hem doğal hem de kazanılmış immünolojik mekanizmaları içerir ve dolaşımdaki yüksek immun komplekslerle birlikte kompleman tüketimi bu hastalarda gösterilmiştir. Özellikle romatoid faktör yüksek titre pozitifliği, insan lökosit antijeni (HLA) DRB1 varlığı, erkek cinsiyet, tütün kullanımı ve halen çelişkiler olmasına rağmen anti siklik sitrüllenmiş peptit antikorların (ACPA) pozitifliği ekstraartiküler tutulumların görülme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur(3).

Ekstraartiküler tutulumlar hastaların fiziksel fonksiyonuna, iş üretkenliğine ve yaşam kalitesine etki eder. Hastaların takibinde eklem değerlendirmesi, akut faz reaktanları, hasta tarafından hastalığın aktivitesinin ve fiziksel durumunun

global değerlendirme ölçütleriyle değerlendirilmesi önemlidir(4). Bu ölçümler hastalık aktivitesinin nicelleştirilmesini ve tedavi hedefinin belirlenmesini sağlar.

Romatoid artritte ekstraartiküler tutulumlarla ilgili bu zamana kadar birçok çalışma yapılmıştır(5-7). Ancak bu bulguların henüz tam olarak sınıflandırılması yapılmamış ve tutulumların değerlendirilmesi çalışmalar bazında sınırlı kalmıştır. Bazı çalışmalarda ekstraartiküler bulgu olarak değerlendirilen durumlar bir diğer çalışmada sistemik belirti olarak düşünölmüştür(7, 8). Dolayısıyla çalışmalar arası karşılaştırılabilirlik sağlanamamıştır.

Literatürde tüm bu ekstraartiküler bulguların bir arada değerlendirildiği bir çalışmanın olmaması nedeniyle, Haziran 2020 ve Haziran 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran romatoid artritli hastaların varsa tüm sistemlerle ilgili ekstraartiküler bulgularını tespit etmeyi, tutulan sistemlerin hastaya olan etki düzeylerinin farklarını ve altta yatan risk faktörlerini ortaya koymayı, yine bu bulguların hastalık aktivitesi, klinik parametreler ve tedavi stratejileriyle olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Romatoid Artrit Genel Bilgiler**

Romatoid artrit (RA); primer olarak sinovyal dokuları hedef alan ancak birden fazla sistemi de etkileyebilen, etyolojisi net olarak aydınlatılamamış kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır.

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Romatoid artrit prevelansı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte %0,5-1 arasında değişmektedir(9). Özellikle Pima yerlileri %5,3 ve Chippewa yerlileri %6,8 prevelans ile en yüksek görüldüğü toplumlar olarak bildirilmiştir. Buna karşın hem Güney Afrika hem Nijerya'nın bazı kırsal kesimlerinde yapılan çalışmalarda RA hastası tespit edilememiştir(10). Bu da hastalığın genetik altyapıdan etkilendiğini gösterir.

Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında prevelans %0,5-1 arasında değişmektedir(10). Geniş bir kohortta Amerika'da 2005 yılında 1995 yılına göre prevelans artarak 0,72 (%95 GA; 0,66-0,77) bulunmuştur(11). Çin ve Japonya dahil edilerek yapılan Güneydoğu Asya çalışmalarında genel prevelans nispeten düşük (%0.2-0.3) olup yine Büyük Britanya'da yapılan bir çalışmada prevelans %0,81 saptanmıştır(12).

Türkiye'de 2017 yılında yapılan bir çalışmada genel prevelans %0,56 (%95 GA; 0,33-0,79), kadınlarda %0,89 (%95 GA; 0,51-1,27) ve erkeklerde %0,10 (% 95 GA; -0,05-0,25) bulunmuştur(13). Antalya'da yapılan bir diğer çalışmada prevelans %0,38 (%95 GA: 0,16–0,59) olarak bulunmuştur(14).

Romatoid artrit insidans yaşıla birlikte artmakta ve gelişmiş ülkelerde 5-50/100.000 olarak değişmektedir(9). Yapılan bir çalışmada RA insidansı Kuzey Avrupa'da 29/100.000, Kuzey Amerika'da 38/100.000 ve Güney Avrupa'da nispeten daha düşük 16,5/100.000 olarak bulunmuştur(15). Yine İspanya'da yapılan bir çalışmada genel popülasyonda insidans kadınlarda 11,3 /100.000 (%95 GA: 10,0-12,8), erkeklerde 5,2/100.000 (%95 GA: 4,3-6,3) olarak bulunmuştur(16).

### **2.1.2 Patofizyoloji**

Romatoid artrit, eklem ve eklem dışı tutulumlarını farklı mekanizmaların bir araya gelmesiyle yapar ve sonunda oluşan ortak yolak hastanın etkilenim düzeyini belirler.

#### **2.1.2.1 İnflamasyon**

İnflamatuvar kaskadın önemli süreçlerinden birisi Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF  $\alpha$ ) aşırı üretimi ve salgılanmasıdır. Bu duruma T ve B lenfositlerle birlikte sinovyal benzeri fibroblastlar ve makrofajlar arasındaki etkileşim neden olur. Artan TNF  $\alpha$  diğer proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 1 ve interlökin 6 salınımını artırır. Bunun sonucunda Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör KB Ligand (RANKL), prostaglandinler, matriks metalloproteinazlar indüklenir. Sonuçta ilerleyici iflamasyon ve eklem hasarı oluşur(17).

#### **2.1.2.2 Sinovyum ve kıkırdak doku**

Romatoid artritte eklem aralığında esas etkilenen sinovyal doku ve kıkırdak hücreleridir. Sinovyal hücreler makrofaj benzeri sinoviyosit ve fibroblast

benzeri sinoviyositlere dönüşür. Bunun sonucunda sinovyal yüzeyde hiperplazi ve genişleme olur. ‘Pannus’ olarak adlandırılan bu genişlemiş sinovyal membran, kıkırdak-kemik birleşim yerinde periartiküler kemiği destrükte eder ve kıkırdak harabiyetine neden olur. Yine kemik destrüksiyonunda oskeoklast aktivasyonu da önemli rol oynamaktadır.

Artritin kemikten mi yoksa sinovyumdan mı başladığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir görüş kemik dokudan başlayıp eklem aralığına ilerlediğini, diğer görüş ise bu yolun tam ters yönde ilerlediğini söyler(18). Yapılan deneysel bazı modellemeler fibroblast benzeri sinoviyositlerin eklem aralığından artriti başlattığı ve sonrasında destrüksiyonun ilerlediğini göstermiştir(18, 19).

Romatoid artrit patogeneğinde bir başka durum sinovyal aralıkta biriken otoreaktif T ve B lenfositlerdir. T hücreleri otoantijenlere karşı immünolojik olarak toleranslıdır ancak bu durum bozulduğunda T hücreleri aktive olur ve antikor üretmek için B lenfositleri uyarır. Sonuçta antijenlerle birlikte bir immün kompleks oluşur ve histolojik olarak Tip 3 reaksiyon gelişir(20).

### **2.1.2.3 Genetik**

Ailede RA öyküsüne sahip olmanın bireyin hastalığa yakalanma olasılığını artırdığı uzun süredir bilinmekte ve kalıtsallığın %60 civarı olduğu tahmin edilmektedir(21). Hastalıkla ilişkili genlerin belirlenmeye çalışıldığı ikiz çalışmalarında kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijeni (HLA) DRB1 alleli sürekli vurgulanır.

Bu HLA DRB1 allelleri tek başlarına en güçlü etki ile hastalığın genetik bileşenine %30 katkıda bulunur. Hastalıkla ilişkili alleller ‘ortak epitop’ olarak

adlandırılan, korunmuş beş aminoasit zincirine sahiptir. Ortak epitop hipotezine göre bu allel; RA patogenezinde yanlış antijen sunumundan ve T hücreli otoimmunitenin oluşumundan sorumludur. Bu epitopu her iki kromozomda da taşıyan kişiler bulundurdıkları sayı ile orantılı olarak destrüktif hastalık ve ekstraartiküler tutulum açısından daha yüksek riske sahiptirler(22).

İkizlerde ‘ortak epitopların’ gösterildiği bir çalışmada özellikle HLA DR1B\*04 allellerin saptandığı ve bunun hastalık konkordansını arttırdığı gösterilmiştir(23). Sayısal olarak monozigot ikizlerde RA konkordansı %15,5, dizigotik ikizlerde %3,6 bulunmuştur(24).

RA'nın kalıtsallığına etki eden diğer nedenlerin araştırıldığı çalışmalarda ortak epitop dışında protein tirozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22), sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) ve peptidilarginin deiminaz (PADI4) gibi lokuslar tespit edilmiştir(25).

#### **2.1.2.4 Otoantikorlar**

Romatoid faktör (RF), romatoid artritin klasik otoantikorudur. Ek olarak ve giderek daha önemli hale gelen antikorlar anti siklik sitrillenmiş peptit antikorlardır (ACPA). ACPA, RF pozitifliğinden bağımsız olarak tanıda daha spesifik ve duyarlı görünmektedir. Romatoid artrit tanısı alan hastaların %50-80'inde bu antikorlardan biri ya da her ikisi birlikte bulunur. Bununla birlikte ACPA pozitif hastalarda ilerleyici eklem hasarı ve kötü klinik gidiş ön plandadır(26).

Yapılan çalışmalar hem RF hem ACPA pozitif hastaların bulgularının antikör negatif hastalardan farklı olduğunu göstermiştir. ACPA pozitif hastalarda sinovyal dokuda daha fazla lenfosit bulunurken seronegatif hastalarda sinovyal

yüzeyde kalınlık artışı ve fibrozis ön plandadır. Ayrıca sitrülün içeren antijenlerle ACPA tarafından immün kompleks oluşturulur ve RF bağlandıktan sonra da kompleman aktifleştirilir(27-29). Bu iki durum kötü gidişatı ve düşük remisyon oranını açıklar.

### **2.1.3 Etiyoloji**

Romatoid artrit gelişiminde daha önce bahsedilen genetik ve immünolojik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerde hastalık gelişimini tetiklemektedir. ‘Çevre’ terimi sıklıkla tespit edilebilir genetik nedenle açıklanamayan, hastalığa yol açan tüm duyarlılık faktörlerini tanımlamak için kullanılır.

Epidemiyolojik veriler RA ile cinsiyetin güçlü bir şekilde ilişkisinin olduğunu ve kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görüldüğünü bildirir(30). Her iki cinsiyette de herhangi bir yaşta görülebilir. Kadınlarda insidans her yaşta artar ancak erkeklerde 3.ve 5.dekat arası insidans sabit olup sonrasında artmaktadır(31).

Kadınlarda artan RA riski hastalık oluşumunda hormonal seviyelerin ve gebelik faktörlerinin incelenmesini sağlamıştır. Çünkü östrojen immün sisteme dikotom etki ederek hem immunglobulin üretimini artırır hem de inflamatuvar immün yanıtı baskılar(32). Daha önce yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanan kadınlarda RA gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır(33). Sonrasında bu çalışmaların takibi yapılmış ve zamanla bu etkinin azaldığı tespit edilmiştir. Bunun sonucunda oral kontraseptif kullanımının hastalığa karşı tamamen korumadığı bir süre erteleyebileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan RA olan erkeklerde testosteron seviyesi düşük bulunmuş buna karşılık RA olan ve kontrol grubundaki kadınların östrojen seviyelerinde fark bulunmamıştır(10).

Gebelikte RA gelişme riski yaklaşık beşte bir oranında azalır. Yine hastalarda bu dönemde hastalık aktivitesi daha önceden düşünülenin aksine %75 oranında geriler. Genelde de bu rahatlama ilk trimesterde olur. Ancak postpartum 3 ay içinde %90'a yakın hastada rekürrens görülür. Bu durum postpartum dönemde nöroendokrin ve immun sistemde yaşanan anormal değişikliklerin proinflamatuvar süreci başlatmasıyla ilişkilendirilmiştir(34). Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda postpartum emzirme ile hastalık aktivitesinin gerilediği ve bunun emzirme süresi ile korele olduğu bulunmuştur(35).

Romatoid artrit gelişiminde sigara ciddi bir risk faktörüdür. Bu durum özellikle ACPA pozitif ve HLA DRB1'e sahip ortak epitopu olan hastalarda belirgindir(36). Erken evre hastalıkta bile sigara içenlerde daha fazla iflamasyon ve bunun sonucunda şiş eklem, daha yüksek c reaktif protein (CRP) değerleri saptanır. Romatoid nodül, interstisyel akciğer hastalığı ve vaskülit gibi ekstraartiküler tutulumların da görülme sıklığı sigara içen kişilerde daha fazladır(37). Yapılan bir çalışmada sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre RA gelişme riskinin iki kat arttığı, kadınlarda bu oranın 1.3 kat olduğu ve 20 paket/yıl üzerinde bu oranın cinsiyet farkı gözetmeksizin arttığı gösterilmiştir(38).

Obezite RA gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda özellikle seronegatif kadınlarda ve genç yaşta bu riskin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte fazla kilolularda %5, obezlerde %21 riskin arttığı ve vücut kitle indeksindeki her 5kg/m<sup>2</sup> artışta RA gelişme riskinin %13 arttığı bildirilmiştir(39).

Enfeksiyöz ajanların RA gelişimini tetiklediğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Epstein-Barr virüsü ve Parvovirusun yanı sıra Escherichia coli, Mycoplasma ve Proteus gibi bakterilerde etyolojide rol oynar(1). Periodontal hastalıklarla da hala nedeni tam belirlenemeyen ilişki vardır. Bir hipotezde

*Porphyromonas gingivalis*'in, sıklıkla periodontitis yapar, anormal sitrülasyon yaptığı ve PAID4'ün endojen ekspresyonu ile sitriline peptidlere karşı tolerans gelişimini engellediği söylenmiştir(40).

Vejeteryan beslenme şeklinin RA gelişim riskini azalttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Buna dayanarak kırmızı et ve protein ağırlıklı beslenmenin de hastalığı olumsuz etkileyeceği düşünülse de istenen sonuç bulunamamıştır (41). Omega-3 yağ asitlerinin etkisi teorik olarak düşünülmüş ve birkaç çalışmada eikosapentaenoik asit içeren beslenme şeklinin koruyucu olduğu bildirilmiştir(42). Buna sebep olarak bu tür yağ asitlerinin inflamasyonda rol alan araşidonik asitle yarış içinde olması gösterilmiştir.

D vitaminin Tip 1 diyabetes mellitus ve Multiple Skleroz gibi otoimmün hastalık gelişimini azalttığı bilinse de RA gelişimindeki rolü net değildir. Tanıdan önce ve sonra D vitamini düzeyinin değerlendirildiği çalışmada fark bulunmamıştır(43).

Yüksek doğum ağırlığı olan bebeklerde RA gelişme riski artar. Yapılan bir çalışmada >4,54 kg doğan bebeklerle 3,2-3,85 kg arası doğan bebekler kıyaslanmış ve riskin iki kat arttığı tespit edilmiştir(44).

Romatoid artrit ile eğitim seviyesi ve meslek grubuna göre değerlendirme yapıldığında sosyoekonomik düzey ile ters ilişki vardır(45). Bu durum özellikle seropozitif hastalarda daha belirgindir. Düşük eğitim düzeyi ile risk iki kat artar. Yine el işçiliği gereken meslek gruplarında RA gelişme riskinin %20 arttığı bulunmuştur(46).

### 2.1.4 Romatoid artrit tanı ve sınıflama

Romatoid artrit hastalığı sınıflamak için geliştirilen 1987 American College of Rheumatology (ACR) kriterleri uzun yıllar tanı konulmasına yardımcı olarak kullanılmıştır(47).

**Tablo 2.1.** ACR 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Sabah tutukluluğu</b>                                                         | En az bir saat süren                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2.Üç veya daha fazla eklemden artrit</b>                                        | Aynı anda 3 veya daha fazla eklemden; proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF), el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial (MTF) artrit; en az üç eklem bölgesinde sıvı artışı veya yumuşak doku şişliği |
| <b>3.El eklemlerinde artrit</b>                                                    | El bileği, metakarpofalangial (MKF) ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit                                                                                                                               |
| <b>4.Simetrik artrit</b>                                                           | Vücudun her iki yanında aynı eklem bölgesinde artrit (bilateral PİF, MKF ve MTF de tutulum tam simetri göstermese de olur)                                                                                                            |
| <b>5.Subkütan nodüller</b>                                                         | Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde                                                                                                                                                           |
| <b>6.Romatoid faktör pozitifliği</b>                                               | Normal popülasyonda RF pozitifliğinin <%5 olduğu herhangi bir ölçümle                                                                                                                                                                 |
| <b>7.Radyografide el veya el bileğinde erozyon ve/veya periartiküler osteopeni</b> | Posteroanterior el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni varlığı, osteoartrit bulguları dışlanmalıdır                                                                                                 |

PİF: proksimal interfalangial MKF: metakarpofalangial MTF: metatarsofalangial RF: romatoid faktör

İlk beş kriter tamamen klinik olup fizik muayene ve öykü ile değerlendirilir. Romatoid artrit tanısı koymak için ilk dört kriterin olası diğer artrit sebeplerini dışlamak için en az altı hafta devam etmesi ve bu yedi kriterden dördünün olması gerekir.

Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 kriterleri erken romatoid artrit hastalarına tanı koymada düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Erken romatoid arititi saptamak ise olası eklem hasarı ve ekstraartiküler bulguların oluşmadan önlenmesinin sağlanması açısından önemlidir. Ayrıca inflamatuvar artrit varlığında akut faz reaktanlarında artış, uzun süren sabah tutukluluğu, otoantikör -özellikle

ACPA ve RF- pozitifliği gibi sistemik inflamasyon bulgularının varlığında da olası romatoid artritten şüphelenilir.

Bu endişe ve gelişmelerin bir sonucu olarak ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından eklem tutulumu, otoantikor düzeyi, akut faz yanıtı ve semptom süresini esas alan yeni bir sınıflama kriteri geliştirilmiştir(48).

**Tablo 2.2.** 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

|                                            |        |
|--------------------------------------------|--------|
| <b>Eklem tutulumu</b>                      |        |
| 1 büyük eklem                              | 0 puan |
| 2-10 büyük eklem                           | 1 puan |
| 1-3 küçük eklem                            | 2 puan |
| 4-10 küçük eklem                           | 3 puan |
| >10 eklem (en az biri küçük)               | 5 puan |
| <b>Seroloji</b>                            |        |
| Negatif RF ve negatif ACPA                 | 0 puan |
| Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA   | 2 puan |
| Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA | 3 puan |
| <b>Akut faz reaktanı</b>                   |        |
| Normal CRP ve normal ESH                   | 0 puan |
| Anormal CRP veya anormal ESH               | 1 puan |
| <b>Semptom süresi</b>                      |        |
| <6 hafta                                   | 0 puan |
| ≥6 hafta                                   | 1 puan |

RF: Romatoid faktör ACPA: Anti sitrülüne peptid antikör CRP: C reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Tanımlanan bu kriterlerde hastaya RA tanısı koymak için en az bir eklemden sinovit olması ve bunu açıklayacak başka bir hastalık olmaması gerekir. Altı ve üzerinde puan alan hastalara tanı konulur.

### 2.1.5 Romatoid artritte hastalık aktivitesi

Deneyisel modellerde kanıtlandığı gibi eklem hasarı, RA başlangıcında olsa da ilerleyen dönemlerde bu etki daha belirgindir(49). Etkili tedavi eklem

hasarının ilerlemesini engellerken tam olarak geri döndürmesi şu an için mümkün değildir.

Tedaviyi ve hasta sonuçlarını optimize etmek için hastalık aktivitesinin doğru şekilde değerlendirilmesi gerekir. Hastalar için en iyi sonuç düşük hastalık aktivitesi ve remisyon için optimal tedaviyi değerlendirmek, gerekirse tedavi değişim kararını olabildiğince hızlı vermek olmalıdır(50).

Romatoid artrit gibi kompleks hastalıkların aktivitesi tek bir parametre ile değerlendirilememektedir. Çünkü romatoid artritte sorun sadece ağrı değildir. Ağrı yanında halsizlik, kişinin kendisini kötü hissetmesi, fonksiyonel kayıp, kanda inflamatuvar parametlerde yükselme gibi başka faktörler de hastanın genel sağlık durumunu ve günlük hayatını etkilemektedir. Bu nedenle romatoid artritte hastalık aktivitesi birden çok olabildiğince standart hale getirilmiş parametrelerle değerlendirilir. Bunlardan bazıları hassas ve şiş eklem sayısı, inflamatuvar aktivitenin yansıması akut faz reaktanları, fiziksel fonksiyon, ağrıyı ölçmek için hasta odaklı değerlendirmeler ile hastalık aktivitesinin global değerlendirmesidir.

### **Ağrı**

Romatoid artritte ağrı uzun zamandır hem klinik çalışmalarda hem standart olarak vizüel analog skalası (VAS) kullanılarak başarıyla değerlendirilmiştir. VAS oldukça basit, güvenilir, değişime duyarlıdır ve olası iletişim sorunlarını en aza indirir(51). Hasta 0-100 mm bir cetvelde o anki yaşadığı ağrıyı değerlendirerek puanlar. Yine alternatif olarak 0-10 arasında verilen puanlama da kullanılabilir.

### **Hassas ve şiş eklemler**

Eklem tutulumu, hastalık aktivitesindeki artışı anlamak için radyografi ve laboratuvara göre daha hızlı bir göstergedir. Daha önce hassasiyet, şişlik,

hareketle oluşan ağrı, hareket kısıtlılığı ve deformite içeren eklemlerin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Üç yıl süren prospektif bir çalışmada hastalık aktivitesiyle tutulan eklem sayısı incelenmiş; belirlenen 28 eklem tutulumunun daha önceki tutulum sayılarından farklı sonuçlar çıkarmadığı ve klinik olarak daha kullanılışlı olduğu tespit edilmiştir(52).

### **PaGA (Patient Global Assessment)**

Hastalar o anki hastalık aktivitesini 0-100 mm arası bir cetvelde değerlendirirler. Daha basit şekliyle 0-10 arası puanlama da kullanılabilir. Hastalık aktif değil hasta bundan etkilenmiyorsa 0, hastalığın en şiddetli olduğu dönem ise 10 puan olarak düşünölür(53).

### **Akut faz reaktanları**

Akut faz reaktanları özellikle c reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı hastalık aktivitesiyle paralellik gösterir. Sürekli yüksek seyreden CRP ve ESH ile giden hastalık daha hızlı radyografik ilerleme ve mortalite ile ilişkilidir(54).

### **Hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28)**

Hastalık aktivite skoru 28 [Disease activity score (DAS)]; hastaların genel sağlık durumlarını kendilerinin değerlendirdiği, akut faz reaktanları, hassas ve şiş eklem sayılarının birlikte hesaplandığı bir skorlama sistemidir. Aslında DAS ilk olarak romatoid artritte hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) tedavi planında ne zaman kesilip ne zaman başlanacağını anlamak için geliştirilmiştir. Ancak sonrasında RA hastalarının bireysel takibinde hastalık aktivitesinin durumunu değerlendirmek, hastalığın seyrini belirlemek ve tedavi kararını vermek için kullanılmıştır.

DAS 28 hesaplanmasında ESH kullanılır ancak CRP alternatif olarak kullanılabilir. CRP, ESR den daha iyi bir inflamasyon ölçüsü kabul edilir ve kısa süreli değişiklikleri gösterir. Bu nedenle hastalığın belirli dönemlerinde bu iki hesaplamada farklılıklar olabilir. DAS 28 CRP genel olarak 0.2 puan düşük hesaplanmıştır(55). Birbirlerinin yerine kullanmak yerine kendi içlerinde değerlendirme yapmak gerekir.

**Tablo 2.3.** DAS 28 hastalık aktivite değerleri

|                     | Kategorik hastalık aktivitesi |         |          |        |
|---------------------|-------------------------------|---------|----------|--------|
|                     | Remisyon                      | Düşük   | Orta     | Yüksek |
| <b>DAS 28 skoru</b> | <2.6                          | 2.6-3.2 | >3.2-5.1 | >5.1   |

### **Sağlık değerlendirme anketi (HAQ)**

Sağlık değerlendirme anketi [Health Assessment Questionnaire (HAQ)], 1980 yılında hasta odaklı sonuç belirlemeyi hedeflemek için yayınlanmıştır. Güvenirliliği, geçerliliği, kolay kullanımı sayesinde biyokimyasal ve fiziksel değerlendirmelerle birlikte ele alındığında hasta sonuçlarının doğru yorumlanmasını sağlar.

HAQ, üst ekstremitenin ince hareketlerini, alt ekstremitenin lokomotor aktivitelerini ve bu ikisinin birlikte değerlendirildiği maddeleri içerir. Standart skorlamada yardımcı kişiler ve araçlar da dahil edilir. Günlük aktivitelerle ilgili 8 ayrı kategoride toplam 20 soru vardır ve son bir haftaya göre değerlendirme yapılır. Her soru 0-3 arası puanlanır. Kategorilerin en yüksek puanları toplanır ve sonuç sekize bölünür(56). Ek-1’de HAQ anketi yer almaktadır.

### **Kısa Form 36 (SF 36)**

Kısa form 36 [Short Form 36 (SF 36)], hastaların genel sağlık durumlarını değerlendirmek ve yaşam kalitelerini ölçmek için tasarlanmış, klinik uygulama ve araştırmalarda kullanılan 36 sorudan oluşan bir formdur. Romatoid artrit dahil birçok hastalıkta doğrulanmış olmasına rağmen hastalığa özgü değildir. Sekiz maddelik sağlık kavramını değerlendiren bir ölçek içerir: 1. Fiziksel fonksiyon 2. Sosyal fonksiyon 3. Fiziksel kısıtlılık 4. Emosyonel kısıtlılık 5. Mental iyilik 6. Vitality (Enerji/Yorgunluk) 7. Ağrı 8. Genel sağlık algısı(57).

Her bir ölçekten hastalar 0-100 arası (%) olarak bir değer alır ve bu yüzde arttıkça hastaların sağlık durumlarının iyileştiği anlaşılır. Ek-2’de SF 36 formu yer almaktadır.

### **The Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)**

Bu anket hastalık nedeniyle son yedi gündeki iş gücündeki etkilenimi ve kaybedilen zamanı gösterir. Hastalar varsa iş gücü kayıplarını kaybedilen saat ve gün olarak ya da hastalık nedeniyle kaybettikleri verimi oransal olarak belirtirler. Hastalara 6 soru sorulur;1. çalışıp/çalışmadığı 2. sağlık sorunları nedeniyle kaybedilen zaman (saat olarak), 3. resmi tatil nedeniyle zaman kaybı olup olmadığı, 4. kaç saat çalışıldığı, 5. sağlık sorunları nedeniyle çalışırken etkilenimin 0-10 arasında değerlendirilmesi, 6. sağlık sorunları nedeniyle günlük hayattaki etkilenimin 0-10 arasında değerlendirilmesi. Bunun sonucunda 0-100 arasında % olarak değerlendirilen 4 ayrı skor ortaya çıkar (absenteeism, presenteeism, work productivity loss ve activity impairment)(58). [Absenteeism: sağlık nedeniyle kaçırılan çalışma zamanının yüzdesi, presenteeism: sağlık nedeniyle etkilenen iş üretkenliği yüzdesi, activity impairment: aktivite etkilenim

yüzdesi, work productivity loss: iş üretkenliği kaybı]. Ek-3'te WPAI:GH anketi yer almaktadır.

### **2.1.6 Romatoid artritte ekstraartiküler bulgular**

Romatoid artrit yaygın görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan birisidir. Sıklıkla eklem tutulumuyla giden bir hastalık olarak düşünülse de romatoid nodül, nöropati, perikardit, akciğer tutulumu ve vaskülit gibi çeşitli eklem dışı bulguları olabileceğinden sistemik bir hastalık olarak değerlendirmek gerekir(5).

Romatoid artritteki ekstraartiküler tutulumlarla ilgili yapılan çalışmalarda ortak bir tanım ve kullanım yoktur. Bu nedenle bulgular arasındaki farklılıklar çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliği sınırlandırmaktadır(59).

Bazı çalışmalarda bu bulgular ekstraartiküler tutulumlar ve sistemik belirtiler olarak iki grup olarak düşünülmüştür. Ekstraartiküler tutulumların Felty sendromu, vaskülitler, sklerit, perikardit gibi kardiyovasküler sistem, hematolojik sistem, mukozal yüzeyler ve pulmoner sistemle ilgili olduğu; ateş, sarkopeni, osteoporoz, kilo kaybı ve diğer kardiyovasküler hastalıkların ise sistemik belirtiler olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir(8).

1999 da Malmö'de ağırlıklı olarak serozit ve kütanöz vaskülitik tutulumların değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Perikardit ve/veya plevrit, felty sendromu, majör kütanöz vaskülitler, nöropati, sklerit/retinal vaskülit ve diğer organ tutulumu yapan vaskülitler ekstraartiküler bulgular olarak değerlendirilmiştir(7). Keratokonjunktivitis sicca, romatoid nodül, diğer hematolojik ve kardiyovasküler tutulumlar bu çalışmada EA tutulum olarak dahil edilmemiştir.

Ekstraartiküler bulgular RA hastalarında oldukça yaygındır. Yapılan çalışmalarda %35-40 oranında görülmekle birlikte 30 yıllık takipte hastalarda %46 oranında en az bir tutulumun saptandığı bildirilmiştir(60). Bu tutulumların erken RA hastalarında görülmesi yüksek hastalık aktivitesi ve hızlı fonksiyon kaybı gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.

Ekstraartiküler RA'nın patogenezi hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık mekanizmalarını içerir. Dolaşımda immün kompleks seviyelerinde artış saptanmıştır. Artan kompleman aktivasyonu sonrası C4 tüketimi olur ve düşük C4 seviyeleri RA ilişkili vaskülitte mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca RF kompleman aktivasyonuna doğrudan katılır ve bu da EA tutulumundaki rolünü ortaya koyar.

ACPA ile EA tutulum arasındaki sonuçlar çelişkilidir. ACPA pozitif semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan RA hastalarında artmış koroner arter kalsifikasyon skorları tespit edilmiştir(3). Yine RA'da ilerleyici eklem hasarının bir göstergesi olan HLA DR1B\*04'de bulunan ortak epitopun her iki kromozomda bulunmasının vaskülit ve Felty sendromunda EA tutulumlarının oluşumuyla ilişkisi gösterilmesine rağmen interstisyel akciğer hastalığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir(61).

Sigara ve erkek cinsiyet EA tutulumları için bilinen risk faktörleridir(62). Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamandaki anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği ile subkütan nodül oluşumu arasında da ilişki bulunmuştur. Hastalarda sadece romatoid nodül bile olsa mortalite artışı saptanmış ve bu artışın diğer tutulumların eklenmesiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir(6, 63, 64).

### 2.1.6.1 Romatoid artritte kütanöz tutulum

Romatoid artrit hastalarındaki cilt bulguları romatoid nodülden uzun süre hastalığa maruz kalan hastalarda daha sık görülen granülomatöz bozukluklar ve nötrofilik dermatozlara kadar değişiklik gösterebilir. Bu lezyonlar inflamatuvar hücre artışı, vaskülopati, vaskülit, akral deformite ve ilaçlar ilişkili olabilir.

Romatoid nodül, RA hastalarının %20-35'inde görülür ve nodül varlığının hastalık aktivitesiyle birlikte RF düzeyiyle ilişkisi vardır(65). Genellikle basınca maruz kalan ve ekstansör yüzeylerdedir. Non-kütanöz en sık tutulum yeri akciğerdir. Genelde 2-5 cm arasında olup serttirler ve hassasiyet yaratmazlar. Histopatolojik olarak fibrin birikimine bağlı nekrobiyotik granüloma şeklindedir(66). Ancak çoğu zaman tanı klinik olarak konur. Sigara içen kişilerde görülme sıklığı artar. Yapılan bir çalışmada romatoid nodülü olan hastaların tüm kardiyovasküler hastalık riskleri daha yüksek bulunmuştur(67). Nodüller sıklıkla asemptomatiktir ve klinik problem yaratmıyorsa çoğu zaman tedavi edilmezler.

Deri, romatoid vaskülitin en yaygın görüldüğü yerdir ve RA hastalarında %1-5 arasında görülür. Sıklıkla periungual enfarktüs, peteşi, purpura veya eritema elevatum diutinum gibi prezente olabilir. Ayrıca orta büyüklükteki damarların nekrotizan vaskülit alt ekstremitelerde gangren ve derin ülserlere, iç organlarda da enfarktüse neden olabilir. Altta yatan patogenezi immün komplekslerin endotel hasarını tetiklediği tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur. Yüksek titre RF saptanması, erkek cinsiyet, romatoid nodül, eklem hasarı varlığı ve RA tedavisinde yetersizlik görülme sıklığını artırır(68).

Raynaud fenomeni, diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi romatoid artrit hastalarında da görülebilen dijital arter ve arteriyollerin geri dönüşümlü

vazospazmları ile karakterize bir durumdur. Soğuk, sıcak ya da emosyonel stres ilişkili deride solukluk sonrası siyanoz gelişmesidir. RA hastalarında %2,7-17,2 arasında görülür ve varlığı agresif hastalıkla ilişkilidir(69).

Livedo retikularis, orta büyüklükteki damarlarda oluşan trombotik bir süreçtir. Vaskülit gibi görünse de endotel yüzeyinde yıkıcı inflamasyon yoktur. Dış ortam sıcaklığından etkilenmez, esas patoloji periferik dokularda kan akımında azalma yeterli oksijenasyonun sağlanamamasıdır. Romatoid artrit dışında diğer romatolojik hastalıklarda da görülebilir(69).

Nötrofilik dermatoz, özellikle uzun süreli hastalığı olan seropozitif kadınlarda görülür. Klinik olarak genellikle simetrik, ürtiker benzeri papüller, plak ve nodül olarak görülür. Kendiliğinden ya da RA remisyonuyla gerileyebilir(70).

Pyoderma gangrenosum, enfeksiyon yokluğunda dermiste nötrofil artışı ile karakterize bir hastalıktır. Aslında minör travma bölgelerinde ortaya çıkan paterji fenomenidir(70). Ülseratif, püstüler, büllöz ve vejetatif olarak ayrılan dört varyantından RA da en sık ülseratif form görülür.

#### **2.1.6.2 Romatoid artritte kas-iskelet tutulumu**

Romatoid artritte jeneralize kemik kaybı hastalığın erken dönemlerinde başlar. Bu durum ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi gibi genel nedenlerden olabileceği gibi RA spesifik nedenlerden ACPA pozitifliği, hastalık süresi, hastalık aktivitesi, hareket kısıtlılığı ve tedavi ilişkili de olabilir(71). Bu nedenle osteoporozun ekstraartiküler tutulum olup olmadığı konusunda çelişkiler mevcuttur.

Bazı çalışmalarda postmenopozal kadın ve erkek hastalarda osteoporoz omurgadan ziyade kalça ve radiusta bulunmuştur. Bu durum genel bir kemik

kaybının aksine diz ve ayak artriti ile ilişkilendirilmiştir(72). Diğer bir taraftan az sayıda genç hastayla yapılan başka bir çalışmada düşük trabeküler kemik yoğunluğu saptanmıştır(73).

Tüm bunlardan bağımsız olarak RA da osteoporozla bağlı kemik kırıklarının iki kat arttığı ve bunun hastalık aktivitesiyle birlikte steroid kullanımının sonucu olduğu öne sürülmüştür(74).

Sarkopeninin genel prevalansı normal kontrol gruplarına göre RA hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. %10,1-45,1 aralığında bulunan bu yüzdenin seçilen etnik grup, hastalık aktivitesi ve tedavi ilişkili olduğu düşünülmüştür(75). Ayrıca kadın hastalarda sarkopeninin vücut kitle indeksine göre değerlendirildiği bir çalışmada obez olan grupta sarkopeninin normal ve fazla kilolu gruba göre daha az görüldüğü bildirilmiştir(76).

RA da myopati sıklığını ve karakteristiğini araştıran bir kohortta 350 hasta sekiz yıl takip edilmiş ve sıklık %6 olarak bulunmuştur. Vakaların yaklaşık üçte ikisinin inflamatuvar ya da toksik myopatiler gibi potansiyel olarak tedavi edilebilir durumlar olduğu görülmüştür(77).

#### **2.1.6.3 Romatoid artritte akciğer tutulumu**

Akciğer, RA da eklem dışı tutulumun görüldüğü bir diğer yerdir ve bu bulgular hava yolları, vasküler, parankimal ve plevra kökenli olabilir. RA hastalarında radyografik değerlendirmelerle yapılan çalışmalarda semptomlardan bağımsız olarak %19-67 arasında değişen farklı tutulumlar görülmüştür. Klinik olarak anlamlı vakalar düşünüldüğünde bu oran %3-5'e geriler(78).

Romatoid akciğer nodülü, çoğunlukla subplevral alanlarda ve fissürlerde görülür. Artrit gelişmeden önce de hastalarda insidental saptanabilir. Çoğu nodül

asemptomatik olmasına ve tedavi gerektirmemesine rağmen daha büyük nodüller kavitasyon yapabilir, hemoptizi, plevral effüzyon, pnömotoraks veya bronkoplevral fistüllere neden olabilir(79). Rituksimab gibi tedavilerle boyut ve sayısı azalabilir. Diğer taraftan metotreksat ve TNF inhibitörleriyle sayılarının artabileceği gösterilmiş ancak tedavinin kesilip kesilmeyeceği netleştirilememiştir(80).

RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı iyi tanımlanmış radyografik ve histopatolojik alt tiplere ayrılmıştır. En sık karşılaşılanlar yaygın interstisyel pnömoni (UIP) ve non-spesifik interstisyel pnömonidir (NSIP). Daha az görülenler organize pnömoni, diffüz alveolar hasar, lenfositik interstisyel pnömoni ve deskuamatif interstisyel pnömonidir.

Tanı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) %90'a yakın konabildiğinden biyopsi ihtiyacı ortadan kalkar. UIP'de sıklıkla traksiyon bronşiektazileri, subplevral bölge ağırlıklı bal peteği görünümü ve retiküler dansite artışı varken buzlu cam dansiteleri yoktur(81). NSIP'de buzlu cam dansitesi %50 oranında varken bal peteği görünümü çoğunlukla yoktur. Bulgular diğer tipler arasında değişkenlik gösterebilir(82). Solunum fonksiyon testleri fizyolojik aktiviteyi ve progresyonu değerlendirmek için takipte görüntülemeye eşlik etmelidir(83).

Yakın zamanda yapılan sistemik bir çalışmada erkek cinsiyet, ileri yaş ve düşük akciğer karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur(84).

RA da hava yolu hastalıklarından bronşiektazi, bronşiolitis, hiperreaktivite ve krikoaritenoid artrit görülebildiği gibi küçük hava yollarında konstrüktif ve

obstrüktif bronşiolitis de görülebilir. Bu patolojiler özellikle kadınlarda ve sigara içenlerde daha sıktır(83).

Romatoid artrit plevra tutulabilir. Bunun sonucunda effüzyon, ampiyem, plevrit ve sonrasında pnömotoraks gelişebilir. Effüzyon çoğunlukla tek taraflı ve eksudatif vasıftadır. 35 yaş üzeri erkeklerde sık görülür, yüksek titre RF pozitifliği ve HLA B8 varlığı ile ilişkilendirilmiştir(85).

Son olarak pulmoner hipertansiyon, RA hastalarında primer olarak eşlik eden vaskülitte bağlı pulmoner arterde ortaya çıkabileceği gibi ciddi parankimal akciğer hastalıklarına sekonder de oluşabilir. Ekokardiyografide pulmoner arter basıncı >30 mmhg olan hastalara tanı konulan bir çalışmada prevalans yüksek bulunmuştur ancak bu çalışmada sağ kalp kateterizasyonu yapılmamıştır(86). Diğer taraftan RA hastalarında derin ven trombozu riskinin 3,5 kat, pulmoner emboli riskinin 2 kat arttığını da unutmamak gerekir(87).

#### **2.1.6.4 Romatoid artrit göz tutulumu**

Romatoid artrit göz bulguları arka segment yerine daha çok ön segmentten kaynaklanır. Ön segmentten kuru göz, sklerit/episklerit ve ülseratif keratit oluşurken arka segmentten posterior sklerit ve nadiren retinal vaskülit gelişir(88). Yapılan bir çalışmada ACPA pozitifliği ile göz tutulumu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(89).

Keratokonjunktivitis sicca, RA da görülen en sık oküler manifestasyondur. Yapılan bir çalışmada hastaların %45'inin subjektif şikayetlerinin olduğu %38'ine ise objektif olarak tanı konduğu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha sık görülür(90).

Sklerit/episklerit, RA hastalarının %1-6'sında, romatoid vaskülitli hastaların yaklaşık %14'ünde görülür. Genellikle episklera, kornea ve uvea gibi komşu yapıları tutar. Orta yaş kadınlarda daha sık görülür ve %50 oranında tutulum bilateralidir(91).

Periferal ülseratif keratit, RA'nın nadir görülen göz tutulumlarından biridir. Bu durum artan immün komplekslerin proteaz ve kollajenaz salınımını artırması ve sonuçta periferik korneanın ileri derece hasarı sonucu oluşur. Hastalar ağırlı bir gözden ileri görme kaybına kadar çeşitli kliniklerde başvurabilirler(92).

#### **2.1.6.5 Romatoid artritte nörolojik tutulum**

Romatoid artritte nörolojik tutulumlar küçük damar vaskülit, eklem hasarı ve ilaç toksisitesi ilişkili olarak periferik ve santral sinir sistemini içeren geniş bir spektrumda görülür. RA hastalarının %20'sinde tuzak nöropatiler, mononöritis multipleks, distal duysal nöropati ve sensorimotor nöropati olmak üzere periferik sistem tutulumu görülür.

Mononöritis multipleks ve sensorimotor nöropati gibi kompresif olmayan nöropatiler, vasa vasa vaskülitinin sonucu olarak vasküler iskemi ve ardından oluşan aksonal dejenerasyon ve nöronal demiyelinizasyon ilişkilidir(5).

Diğer yandan karpal tünel sendromu gibi kompresif nöropatiler hastaların eklem hasarı sonrası gelişen sinir basısı, ağrı ve parestezi ile ilişkilidir. Hastalarının yaklaşık %10'unda görülür(93).

RA hastalarında santral sinir sistemi tutulumları servikal myelopati, serebral vaskülit, optik atrofi ve bazı romatoid nodül formlarını içerir. En yaygın tutulum atlantoaksiyel subluksasyon ya da subaksiyel subluksasyona bağlı servikal myelopatidir. Bu ciddi komplikasyon; boyun ağrısı, oksipital baş ağrısı ve

duyu bozukluklarına ayrıca alt kraniyal sinirlerin felcine ve geçici iskemik ataklara neden olabilir.

Romatoid artritte ilaçların nörolojik yan etkilerini de değerlendirmek gerekir. Sülfasalazin ve metotreksat baş ağrısı ve periferik nöropati yapabilir. Antimalaryal ilaçlar retinal hasar ve ototoksikite ile ilişkilendirilmiştir. Yine son yıllarda kullanımı artan biyolojik ajanların Guillain-Barre sendromu, Miller Fisher sendromu, kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati ve aksonal sensorimotor nöropati yapabildikleri unutulmamalıdır(94).

#### **2.1.6.6 Romatoid artritte kardiyak tutulum**

Romatoid artrit hastalarında önde gelen ölüm nedeni genel popülasyona göre %50 daha fazla görülen kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalıkların patogeneğinde geleneksel risk faktörlerinin dışında kronik inflamasyon ve immün aracılı mekanizmalarında katkısı vardır.

İskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği, RA da kardiyovasküler ölümden en sık görülen iki durumdur. Yapılan çalışmalarda klasik risk faktörleriyle ilgisi olmadan romatoid artritte aterosklerotik kalp hastalığı görülme sıklığının arttığı bulunmuştur(95). Ayrıca radyografi temelli çalışmalarda uzun süreli RA hastalarında yeni tanı alan hastalara göre iskemik kalp hastalığı belirteci olan koroner arter kalsifikasyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur(96, 97).

RA hastalarında artan kalp yetmezliği prevalansı ekokardiyografi çalışmalarında vurgulanmıştır. Anormal sol ventrikül disfonksiyonun genel popülasyona göre 3 kat daha yaygın olduğu bulunmuştur(98).

Perikarditin ekokardiyografi ve postmortem ağırlıklı çalışmalarda yüksek oranda görüldüğü söylene de RA da %10'un altında bir sıklıkta görülür.

Genellikle erkeklerde, ciddi destrüktif ve nodüler hastalığı olanlarda görülür. Yüksek mortaliteye sahip konstrüktif perikardit ve effüzyonlu perikarditi olan birkaç hasta dışında perikarditin RA da genel mortaliteye katkısının ne kadar olduğu bilinmemektedir(99).

RA ilişkili kardiyomyopati; fokal, nonspesifik, diffüz nekrotizan veya granülomatöz myokarditin sonucu olabilir. Ancak bunlar genellikle postmortem serilerde %3-30 olarak bulunabilen histolojik tanılardır(100). Yine RA da kullanılan hidroklorokin ve steroid ilişkili de kardiyomyopati olabilir, etyolojiyi belirlemek genelde zordur.

Romatoid artrit hastalarında koroner arter vaskülit de görülebilir. Bu tutulumun aterosklerozdan ayrımı için elektron beam bilgisayarlı tomografi ya da endomyokardiyal biyopsi gerekir(101). Bu tanının erken konulması acil immunsupresif tedavi gerektirdiğinden önemlidir.

Aritmi; romatoid nodüllere bağlı iletim defekti, iske mi, amiloidozis ve kalp yetmezliğine bağlı gelişebilir. Yine RA da artan sempatik aktivite nedeniyle sol ventriküler kaynaklı taşiaritmiler sık görülür. Yapılan bir çalışmada RA hastalarında QT dispersiyonunun sağlıklı popülasyona göre arttığı, bunun da ventriküler aritmi kaynaklı morbidite ve mortalitenin yararlı bir belirteci olacağı gösterilmiştir(102).

Romatoid artritte en sık görülen kapak hastalığı mitral kapak yetmezliğidir. Bu çalışmalarda kapak yetmezlikleri genel topluma göre daha sık olup muhtemel nodüler RA ilişkilidir(103). Transtorasik ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada RA hastalarında asemptomatik kapak hastalıklarının sıklığı %39, sağlıklı grupta %19 bulunmuştur(104).

### 2.1.6.7 Romatoid artritte hematolojik tutulum

Romatoid artritte sıklıkla normokrom normositer kronik hastalık anemisi görülür. Bu durumun demir kullanımının sitokin aracılı inhibisyonu, eritropoetin ve progenitörlerinin apoptozundan kaynaklandığı düşünülür(105). Görülme sıklığı %33,3-%59,1 arasında değişir(106). Aktif hastalıkta ve seropozitif grupta bu durum daha ağır seyreder. Yapılan bir çalışmada anti TNF tedavisinin anemi üzerine faydası olduğu gösterilmiştir(107). Yine RA hastalarında non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımına bağlı gastrointestinal sistem kanaması ve buna bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir. Ayrıca metotreksat ilişkili folat eksikliği ve azatiyopurin ilişkili B12 eksikliğine bağlı makrositer anemi ihtimalinin de unutulmaması gerekir.

Romatoid artrit sıklıkla hastalık aktivitesi ilişkili trombositoz ile komplike hale gelir. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin trombopoezi uyarmasıyla ilişkilendirilir(108). Pulmoner tutulum, periferik nöropati ve vaskülit gibi diğer ekstraartiküler tutulumlar da yine trombositozis ile ilişkilendirilmiştir(109).

Lenfositler RA patogeneğinde merkezi rol oynar. Lenfopeni RA hastalarında yaygın bir bulgudur ve bu durum kullanılan steroid, DMARD lar ve biyolojik ajanlar ilişkili düşünülmüştür(110). Bu nedenle tedavi öncesi erken RA hastalarında lenfopeniyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birinde takip edilen hastalarda bir yılın sonunda Felty sendromu ya da ilaç ilişkisi olmaksızın hastaların %10'unda kalıcı lenfopeni tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada lenfopeninin RF pozitifliği ile ilişkili olduğu ve ciddi hastalık belirteci olduğu da söylenmiştir(111).

RA hastalarında ilaç ilişkili nötropeni de görülebilir. Özellikle de anti TNF ajanlar, interlökin 6 inhibitörleri, janus kinaz inhibitörleri ve metotreksat ile bu durum daha sık görülür. Hafif nötropeni ilacın kesilmesi ile gerileyecektir. Ancak bazı durumlarda kemik iliği biyopsisi gerekebilir ve deprese granülopoezi periferik yıkımdan ayırt eder(105).

Felty sendromu (FS); romatoid artrit, nötropeni ve splenomegali triadından oluşur ve yaklaşık %3 oranında görülür. Nötropenin diğer nedenlerini dışlamak bu tanıda önemlidir. Splenomegali derecesiyle nötropeni arasında ilişki gösterilememiştir. Yine FS hastalarında diğer ekstraartiküler tutulumlar sık görülür ve bu hastalar çoğunlukla RF pozitifdir(105). HLA DR 4 ile de FS görülme sıklığı arasında ilişki gösterilmiştir(112). Splenektomi, ciddi nötropeni ve sık enfeksiyon öyküsü yoksa genellikle gerekmez.

Büyük granüler lenfosit sendromu, anormal lenfositlerin olduğu T hücreli kronik lenfositik lösemi varyantıdır. Nötropeni vakaların en az %30'unda bulunur(113). Prognoz genelde iyidir ve nötropeni metotreksat tedavisine iyi yanıt verir.

RA hastalarında benign lenfadenopati netleştirilmiş olsa da yapılan çalışmalarda genel popülasyona göre neredeyse iki kat artmış lenfoma riski bulunmuştur ve bu durum hastalık aktivitesi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immunsupresif ilaçlarla ilişkilendirilmiştir(114). Bu duruma inflamatuvar reaksiyonların ve hastalık aktivitesinin lenfomagenezisi uyarmasının neden olduğu düşünülür. Hastalık aktivitesiyle de lenfoma riskinin arttığını araştıran bir çalışmada 1767 RA hastası 25 yıl izlenmiş, aktivitesi yüksek olan hastaların ESH düzeyi daha yüksek bulunmuş ve lenfoma risklerinin dokuz kat arttığı bildirilmiştir(115).

#### 2.1.6.8 Romatoid artritte böbrek tutulumu

Romatoid artritte böbrek tutulumu, hastalığın kendisinden, tedavinin komplikasyonlarından veya uzun süredir devam eden inflamasyonun epifenomeni olarak görülebilir.

Tedavilerin yan etkileri ve sekonder amiloidozis böbrek tutulumun en sık sebeplerini temsil eder. Öte yandan daha nadir olarak hastalığın primer neden olabileceği sebepler; mezengial proliferatif glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit ve fokal diffüz proliferatif glomerulonefrittir(5).

Altmışbeş RA hastasının böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada en yaygın histopatolojik bulgu olarak renal amiloidozis (%31), ardından mezengial GN (%18), membranöz nefropati (%17), ekstrakapiller proliferatif GN (%15), fokal segmental glomeruloskleroz (%9), minimal değişiklik hastalığı (%5) ve tübülointerstisyel nefrit (%5) görülmüştür(116).

Metotreksat ve biyolojik ajan kullanımından önce kronik böbrek hastalığı RA hastalarında %37-57 arasında değişmekteydi. Yakın zamanda DMARD kullanımından kaynaklı farklar nedeniyle daha çok Asyalılarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeninin Japonya, Çin ve Kore’de devam eden artık batıda nadiren kullanılan azatiyopurin, altın, busillamin, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil olduğu görülmüştür(117).

Akut faz reaktanlarının prekürsör proteini olan serum amiloid A, TNF, IL1 ve IL 6 ya yanıt olarak sentezlenir. Kronik olarak artan serum amiloid A seviyeleri duyarlı kişilerde sekonder amiloidozise neden olarak glomerüllerde, renal arteriyollerde, tübüllerde ve interstisyumda birikir. Bunun sonucunda artan

proteinüri ve kreatin seviyeleriyle birlikte progresif böbrek hastalığı oluşur. Spesifik bir tedavisi olmayıp altta yatan hastalık tedavi edilmelidir(118).

### **2.1.7 Romatoid artrit tedavisi**

Romatoid artrit tedavisi düzenli olarak hastalık aktivitesinin değerlendirildiği ve buna göre belirlenen tedavinin mümkün olduğunca hedefe yönelik (treat to target) belirlenmesinin gerektiği stratejik bir yaklaşım gerektirir. Eklem durumunun değerlendirildiği hastalık aktivite ölçümleri kullanılmalıdır. Tedavi sonrası hastaların üçüncü ayda yanıtları düşükse ve altıncı ayda tam remisyona ulaşamadıysa tedavi gözden geçirilmelidir(1).

Ağrı kontrolünde analjezikler ve steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAID) kullanılabilir. NSAID ler ek olarak eklem hassasiyetinde azalma sağlar. Bu ilaçlar hastalık aktivitesinde değişiklik yapmaması, gastrointestinal ve kardiyak yan etkileri nedeniyle birinci basamak tedavide geçen zamanda etkilerini kaybetmiştir(9).

Kısa süreli glukokortikoid kullanımı RA da sinoviti azaltır. Uzun süreli kullanımda eklem hasarını azaltırlar ancak enfeksiyon ve osteoporoz riskinde artışa neden olurlar. Steroid kullanımı RA da iki açıdan önemlidir. İlk olarak hastalığın alevlenme dönemlerinde kısa süreli kullanımı hızlı iyileşme sağlar ve DMARD etkisi için süre kazandırır. İkincisi, lokal tedavi olarak eklem içi uygulamada kullanılır ve oldukça etkilidir(119).

Hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD), romatoid artrit tedavinin temelini oluşturur. Farklı etki mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır. Eklem şişliğini ve ağrıyı azaltır, ilerleyici eklem hasarını sınırlar, akut faz reaktanlarını düşürür ve fonksiyonda iyileşme sağlarlar.

Metotreksat esas kullanılan konvansiyonel sentetik DMARD dır, yine bu gruptan sülfasalazin ve leflunomid sıklıkla kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin ve klorokin DMARD benzeri ajanlardır. Altın ve siklosporinin toksik etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır(1).

DMARD lar tek başına kullanılabildikleri gibi çoğunlukla kombine edilerek kullanılır. Hafif yan etkileri genelde bulantıdır, ciddi yan etkileri hepatotoksisite, hematolojik toksisite ve interstisyel akciğer hastalığı gelişimidir(120).

RA da onaylı biyolojik DMARD ların dört ayrı etki şekli vardır: TNF inhibisyonu, IL 6 reseptör inhibisyonu, T hücre stimülasyon blokajı ve B hücre depleasyonu. Küçük bir hasta grubunda da IL1 inhibisyon yolağı kullanılmaktadır.

Anti TNF ajanlar; infliksimab, adalimumab, etanercept, sertolizumab pegol ve golimumabtır. Etanercept, TNF reseptör yapısındadır ancak diğerleri monoklonal antikor ya da antikor fragmanlarıdır. Tedavide IL 6 inhibisyonu tocilizumab ve sarilumab tarafından yapılmaktadır. Abatacept, T hücre kostimülasyon inhibitörüdür; etkinliği sadece T hücreleri hedef aldığı için değil myeloid hücre fonksiyonunu da inhibe etmesindendir. Son olarak rituksimab B hücreleri hedef alan monoklonal inhibitördür ve CD 20'yi hedef alır.

Tüm biyolojik ajanlar özellikle metotreksat ya da diğer sentetik DMARD larla kombine edildiğinde gelişmiş etkinlik gösterirler. Yan etki nedeniyle konvansiyonel sentetik DMARD verilemiyorsa çoğu çalışmada biyolojik ajanlar arasında fark olmadığı görülse de tek başına tocilizumab etkinlik açısından en iyi ajandır(121). Rituksimabın diğer biyolojik ajanlar denendikten sonra kullanılması daha fazla tercih edilir, erken artritte diğer ajanlar kontraendikeyse de oldukça etkilidir(122).

Hedefe yönelik sentetik DMARD (targeted sentetic) lar; ilk onaylanan janus kinaz (JAK) inhibitörü tofacitinibdir. JAK inhibisyonu sinyal iletimini ve dolayısıyla IL 6, granülosit monosit stimüle edici faktör, interferonlar ve yaygın gama zincir sitokinleri tarafından tetiklenen hücre aktivasyonunu engeller. İlginç bir şekilde monoterapide tofasitinib metotreksata üstündür(123). Bu grubun diğer ilaçları baricitinib ve upadacitinibdir. Önemli yan etkileri RA popülasyonuna hatta biyolojik ajan kullanan hastalara göre bile 1,5-2 kat artmış herpes zoster enfeksiyonu riski ve tromboembolizmdir(124).

### 3. MATERİYAL-METOD

#### 3.1. Hastalar ve çalışma protokolü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli olan romatoid artrit tanılı hastalar Haziran 2020 ve Haziran 2021 tarihleri arasında değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterlerini karşılayan hastalar
- 18 yaş ve üzeri hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- RA tanısından şüphe edilen hastalar
- Katılım için onay vermeyen ve istenen formu dolduramayacak hastalar

Bu çalışma kesitsel, gözlemsel ve tanımlayıcı niteliktedir. Çalışmaya toplam 402 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 12 aylık bu süreçte bir kez değerlendirilmiş olup ek tetkik yapıp maliyet çıkarılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar poliklinik şartlarında birebir değerlendirildi. Elde edilecek verileri kaydetmek için on sayfalık bir form oluşturuldu. Hastalardan ilk yedi sayfalık kısmın doldurulması istendi. Bu bölümde hastaların yaş, cinsiyet, meslek, boy, kilo, soygeçmiş, sigara kullanımı, tanı aldıkları tarih, tanıda gecikme olup olmadığı ve varsa süresi, protez ameliyatı, tanı sonrası kırık öyküsü, egzersiz durumu ve ek hastalıkları sorgulandı. Devamında hastalık aktivitesini değerlendirmek için HAQ, VAS, SF-36 ve WPAI:GH formlarının cevaplandırılması istendi.

Sonrasında hastalara detaylı olarak fizik muayene yapıldı. Eklem tutulumları incelendi. Şiş eklem, hassas eklem ve sekel varlığı not edildi. Muayenede olası kütanöz, kas-iskelet sistemi, nörolojik ve göz tutulumu ile lenfadenopati varlığı değerlendirildi. Kullandıkları ve öncesinde kesilen tedaviler detaylı not edildi. Hasta değerlendirildikten sonra hastane otomasyon sisteminden (Nucleus®) RF, ACPA, ANA IFA, ENA profili, ANCA IFA, ESH düzeyi, CRP düzeyi, anemi varlığı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, radyolojik görüntülemeler, doku-organ biyopsileri incelendi. Formun kalan üç sayfasına bu sonuçlar tarafımızca kaydedildi.

**Tablo 3.1.** Çalışmada araştırılan ekstaartiküler bulgular

|                                   |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Kütanöz tutulum</b>            | <b>Nörolojik tutulum</b>     |
| Romatoid nodül                    | Tuzak nöropati               |
| Purpura                           | Mononöritis multipleks       |
| Pyoderma gangrenosum              | Myelopati                    |
| Raynaud fenomeni                  | Periferik nöropati           |
| Livedo retikularis                | <b>Kardiyak tutulum</b>      |
| Cilt ülserleri                    | Koroner arter hastalığı      |
| Bacak ülserleri                   | Perikardiyal effüzyon        |
| Nötrofilik dermatit               | Kapak hastalığı              |
| <b>Kas-iskelet tutulumu</b>       | İletim defektleri            |
| Osteopeni                         | Sağ kalp yetmezliği          |
| Osteoporoz                        | Kardiyomyopati               |
| Sarkopeni/myopati                 | <b>Hematolojik tutulum</b>   |
| Dijital gangren                   | Kronik hastalık anemisi      |
| <b>Akciğer tutulumu</b>           | Trombositoz                  |
| Romatoid nodül                    | Lökopeni                     |
| Plevral effüzyon                  | Lenfopeni                    |
| Usual interstisyel pnömoni        | Lenfadenopati                |
| Non spesifik interstisyel pnömoni | Felty sendromu               |
| Organize pnömoni                  | Lenfoma                      |
| Pulmoner hipertansiyon            | Lösemi                       |
| Pnömotoraks                       | <b>Renal tutulum</b>         |
| <b>Göz tutulumu</b>               | Nefrotik sendrom             |
| Keratokonjunktivitis sicca        | Glomerulonefrit              |
| Episklerit                        | Tübülointerstisyel nefrit    |
| Sklerit                           | Kriyoglobulinemi             |
| Periferik ülseratif keratit       | İlaç ilişkili nefrotoksisite |
|                                   | Sekonder amiloidozis         |

Tablo 3.1.'de çalışmamızda araştırılan ekstraartiküler bulgular yer almaktadır. Romatoid artritte ekstraartiküler tutulumların tanısı bu bulgu ve semptomların diğer sebeplerinin ekartasyonuna dayanır. Daha önce yapılan çalışmalarda tabloda görülen kütanöz tutulum, akciğer tutulumu, göz tutulumu, nörolojik tutulum ve renal tutuluma ait tüm bulgular romatoid artritte EA bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Romatoid artrit ön planda eklem tutulumu yapsa da sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle çalışmamızda hastalığın aktivitesini, tedavi planını etkileyen, hastaların morbidite ve mortalitesine katkı yapan tüm durumlar ekstraartiküler bulgu olarak kabul edilmiştir.

Osteoporozun ekstraartiküler bulgu olup olmadığı tartışmalıdır. Yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı çalışmalarda RA da iki kat artmış osteoporoz riski olduğu kanıtlanmıştır. Vertebral ve femoral osteoporozlu RA hastalarının daha uzun süre hastalık süresine, daha düşük vücut kitle indeksine ve daha fazla fiziksel kısıtlılığa sahip oldukları tespit edilmiştir(125). Bu nedenle çalışmada osteoporoz ve osteopeni EA tutulum olarak değerlendirildi. Yine bu hasta grubunda ileri yaş, uzun süre hastalık maruziyeti ve sekel eklemler ilişkili sarkopeni/myopati de görülebilir(75). Bu iki durum da EA bulgu olarak dahil edildi.

RA hastaları yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldıklarında iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğine bağlı artmış mortalite riskine sahiptirler. Yapılan çalışmalarda RA hastalarında geleneksel risk faktörleri yokluğunda bile 2-3 kat artmış miyokard enfarktüsü riski vardır(126). Diğer taraftan uzun süreli RA hastalarında yeni tanı alan hastalara göre iskemik kalp hastalığı belirteci olan koroner arter kalsifikasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir(96). Perikardiyal tutulum RA hastalarında nispeten yaygındır,

sıklıkla subklinik ve klinik ortamda en çok asemptomatik perikardiyal effüzyon görülür(127). Yine RA hastalarında kapak hastalıkları, iletim defektleri ve inflamatuvar kardiyomyopati sıklığı artmıştır(102, 103). Ayrıca interstisyel akciğer hastalığına sekonder sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Bu nedenle RA tanısı sonrası görülen bu bulgular EA tutulum olarak değerlendirildi.

Hematolojik tutulumlar içinde Felty sendromu ve lenfoma daha önceki çalışmalarda EA tutulum olarak değerlendirilmiştir. Kronik hastalık anemisini de dahil eden çalışmalar vardır(128). Çalışmamızda demir eksikliği, folat ve b12 eksikliği, talasemi kaynaklı anemiler dışlanmış olup kronik hastalık anemisi EA tutulum olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalık ilişkili trombositoz, ilaç ilişkisiz ve sebat eden (en az altı ay) lökopeni/lenfopeni, non enfeksiyöz lenfadenopati, tanı sonrası ortaya çıkan lenfoma ve lösemi de EA tutulum olarak değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi lökopeni için periferik kanda beyaz küre sayısının  $<3500/\text{mm}^3$  olması ve lenfopeni için periferik kanda lenfosit sayısının  $<1000/\text{mm}^3$  olma şartı arandı(110).

RA hastalarında ek hastalık bölümünde aterosklerotik kalp hastalığı sorgulanmıştır. EA tutulum olanlar ile EA tutulum olmayanlar değerlendirilirken ve kardiyak tutulum olanlarla diğer EA tutulum olanların değerlendirildiği univariate ve multivariate analizlerde koroner arter hastalığı ek hastalık olarak dahil edilmemiştir. Yine ek hastalıklar kısmında sorgulanan kronik böbrek hastalığı da EA tutulum olanlar ile EA tutulum olmayanlar değerlendirilirken ve renal tutulum olanlarla diğer EA tutulum olanlar değerlendirilirken dahil edilmemiştir.

Romatoid artrit tedavisinde steroidin rolü önemli olmasına rağmen steroid ilişkili morbiditeler de sık görülür. Özellikle osteopeni, osteoporoz ve

aterosklerotik kalp hastalığı gelişimine etkisi kanıtlanmıştır. Çalışmada herhangi bir zamanda steroid kullanımının ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda %76,4 ve ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalarda %72,4 olduğu gözlemlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. Son vizitte ekstraartiküler tutulumu olan hastaların %65,5'i ve ekstraartiküler tutulumu olmayan hastaların %57,5'i steroid kullanmaktaydı. Metilprednizolon kullanan hastaların medyan dozunun ekstraartiküler tutulum olan grupta 4 mg (IQR:2-4) ve ekstraartiküler tutulumu olmayan grupta da 4 mg (IQR:4-4) olduğu gözlemlendi. Prednizolon kullanan hastaların ekstraartiküler tutulum olan grupta medyan dozunun 5 mg (IQR: 4,25-5) ve ekstraartiküler tutulumu olmayan grupta da 5 mg (IQR:2,5-5) olduğu tespit edildi. Hem steroid kullanan hasta sayısı hem kullanılan steroid dozu açısından ekstraartiküler tutulum olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark olmadığından ( $p>0,005$ ) univariate ve multivariate analizlerde steroid kullanımı modele dahil edilmemiştir.

### **3.2. İstatiksel yöntem**

Tüm istatiksel değerlendirmeler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımları histogram grafikleri, ortalama ve standart sapma oranları ile analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks) incelendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, tanımlayıcı veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama±standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca ile minimum maksimum değerler ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki değişken arasında independent samples t test, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki

grup arasında mann whitney u test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız üç grup arasında Kruskal Wallis test yapıp sonrasında bonferroni düzeltmeli mann whitney u test yapılarak ikili gruplar değerlendirildi. Çok değişkenli analizde yukarıda bahsedilen testler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan ekstraartiküler tutuluma etkisi olduğunu düşündüğümüz tüm değişkenlerin gruplara etkisi logistic regresyon analizi yapılarak tespit edildi. Yapılan tüm testlerde  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Araştırmanın etik yönü**

Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.08.2020 toplantı tarihi ve 497 karar no ile izin alınmıştır. Karar Ek-4'te sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel değerlendirme

#### 4.1.1. Demografik ve klinik veriler

Hastaların ekstraartiküler bulguları sistemlere göre sekiz alt başlıkta değerlendirildi. Tutulum sayısı ya da şeklinden bağımsız olarak herhangi bir sistemde tek tutulumu olan hasta dahi ekstraartiküler tutulum olan gruba dahil edildi.

Çalışma toplam 402 hasta ile yapılmıştır. Hastaların 325'i (%80,8) kadın, 77'si (%19,2) erkek olup yaş ortalaması  $54,99 \pm 12,8$ 'di. Romatoid artrit tanı yaşı ortalama  $45,19 \pm 13,9$ , hastalık süresi ortalama  $9,7 \pm 8,6$  yıldır.

**Tablo 4.1.** RA hastalarında demografik özellikler ve hastalık ilişkili durumlar

|                                               | Ekstraartiküler<br>tutulumu olanlar<br>(n:275) | Ekstraartiküler<br>tutulumu olmayanlar<br>(n:127) | p değeri                       |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| Cinsiyet (kadın/erkek)                        | 224(%81,5) /51(%18,5)                          | 101(%79,5) /26(%20,5)                             | 0,648 <sup>1</sup>             |
| Hasta yaşı, ortalama $\pm$ SD                 | 57,91 $\pm$ 12,32                              | 48,66 $\pm$ 11,78                                 | <b>p&lt;0,001</b> <sup>2</sup> |
| Hasta yaşı median(min-max)                    | 59 (22-85)                                     | 49 (22-74)                                        |                                |
| $\geq 55^*$ yaş hasta sayısı                  | 184 (%66,9)                                    | 44 (34,6)                                         | <b>p&lt;0,001</b> <sup>1</sup> |
| RA tanı yaşı, ortalama $\pm$ SD               | 47,10 $\pm$ 14,47                              | 41,09 $\pm$ 11,84                                 | <b>p&lt;0,001</b> <sup>2</sup> |
| RA tanı yaşı median(min-max)                  | 47 (18-79)                                     | 41 (20-73)                                        |                                |
| Tanı yaşı $\geq 45^*$ olan hasta sayısı       | 156 (%57,1)                                    | 53 (%41,7)                                        | <b>0,004</b> <sup>1</sup>      |
| RA süresi,yıl, ortalama $\pm$ SD              | 10,80 $\pm$ 9,37                               | 7,57 $\pm$ 6,48                                   |                                |
| RA süresi yıl median(IQR)                     | 10 (4-15)                                      | 7 (2,5-11)                                        | <b>0,002</b> <sup>3</sup>      |
| RA süresi $\geq 7,5^*$ yıl olan hasta sayısı  | 159 (%58)                                      | 58 (%45,7)                                        | <b>0,021</b> <sup>1</sup>      |
| Seropozitif hasta sayısı                      | 219 (%79,6)                                    | 88 (%69,3)                                        | <b>0,023</b> <sup>1</sup>      |
| RF median(IQR)                                | 36,5 (0-100,5)                                 | 22 (0-97,75)                                      | 0,066 <sup>3</sup>             |
| ACPA median(IQR)                              | 262,5 (21,7-940,2)                             | 250 (0-1000)                                      | 0,805 <sup>3</sup>             |
| Ek hastalık                                   | 188 (%68,4)                                    | 64 (%50,4)                                        | <b>0,001</b> <sup>1</sup>      |
| VKİ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> olan hastalar | 191 (%70,5)                                    | 74 (%58,7)                                        | <b>0,021</b>                   |
| Hiç sigara içmemiş                            | 122 (%44,4)                                    | 60 (%47,6)                                        | 0,543 <sup>1</sup>             |
| Alkol kullanımı                               | 11 (%4)                                        | 9 (%7,1)                                          | 0,286 <sup>1</sup>             |
| Protez ameliyatı                              | 45 (%16,4)                                     | 6 (%4,7)                                          | <b>0,001</b> <sup>1</sup>      |
| Protez dışı eklem ameliyatı                   | 27 (%9,8)                                      | 9 (%7,1)                                          | 0,495 <sup>1</sup>             |
| Tanı sonrası kırık                            | 24 (%8,7)                                      | 6 (%4,7)                                          | 0,224 <sup>1</sup>             |
| Egzersiz yapanlar                             | 83 (%30,5)                                     | 49 (%38,9)                                        | 0,099 <sup>1</sup>             |

1:ki kare test 2:independent samples t test 3:mann whitney u test \*ROC analizi yapıldı. RA:Romatoid artrit, RF:Romatoid Faktör, ACPA:Anti siklik sitrülüne peptit antikor, VKİ:Vücut kitle indeksi ,SD:Standart sapma IQR:çeyrekler arası aralık, not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Ekstraartiküler tutulum olan grup 275, tutulum olmayan grup 127 hastadan oluşmaktaydı. Ekstraartiküler tutulum olan grubun yaş ortalaması  $57 \pm 12,3$  olup olmayan grup yaş ortalaması  $48,66 \pm 11,78$  idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Yine bu iki grupta yaşın kesim noktası 55 olarak hesaplandı.  $\geq 55$  yaş hasta sayısında ekstraartiküler tutulum olan grupta 184 (%66,9) hasta varken iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ).

RA tanı yaşı ekstraartiküler tutulum olan grupta  $47,10 \pm 14,47$  iken olmayan grupta  $41,09 \pm 11,84$  idi ( $p < 0,001$ ). Yapılan analizlerde kesim noktası 45 olarak hesaplandı. Tanı yaşı  $\geq 45$  olan hasta sayısı tutulum olan grupta 156 (%57,1) idi ve gruplar arası fark anlamlıydı ( $p = 0,004$ ). İki grup arasında hastalık süresi de değerlendirildi ve ekstraartiküler tutulum olan grupta medyan süre 10 yıl (IQR:4-15), olmayan grupta medyan süre 7 yıl (IQR:2,5-11) olarak hesaplandı ( $p = 0,002$ ). Hastalık süresinin kesim noktası gruplar arası analizle 7,5 yıl olarak bulundu. İki grup arası  $\geq 7,5$  yıl hastalığa maruz kalan kişi sayısı arasındaki fark anlamlıydı ( $p = 0,021$ ).

Ekstraartiküler tutulum olan grupta seropozitif hasta sayısı 219 (%79,6), tutulum olmayan grupta 88 (%69,3) idi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ( $p = 0,023$ ). İki grup arasında RF ve ACPA düzeylerinin medyan değerleri tutulum olan grupta daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ek hastalıklar değerlendirildiğinde ekstraartiküler tutulum olan gruptaki 188 (%68,4) hastada ek kronik hastalık varken olmayan gruptaki 64 (%50,4) hastada ek başka bir hastalık vardı ve bu fark anlamlıydı ( $p = 0,001$ ).

Hastalar vücut kitle indeksine göre iki gruba ayrıldı.  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olan fazla kilolu, obez ve morbid obez olan hastalar bir grup olarak,  $VKİ$  ye göre normal ve zayıf olanlar bir diğer grup olarak değerlendirildi.  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olan

hasta sayısı ekstraartiküler tutulum olan grupta 191 (%70,5), olmayan grupta 74 (%58,7) idi ve bu fark anlamlıydı ( $p=0,021$ ).

Hastalar takiplerde sigara içen, daha önce içmiş, maruz kalmış ve hiç içmemiş olarak ayrıldı. İlk üç grupta maruziyet bir şekilde olduğu için içmeyen gruplar değerlendirildi. Sigara içmeme ve alkol kullanımı arasında gruplar arasında fark saptanmadı.

Hastaların protez eklem, protez dışı eklem ameliyatı ve tanı sonrası kırık durumları sorgulandı. Ekstraartiküler tutulum olan hastalarda protez ameliyatı olan hasta sayısı 45 (%16,4), olmayan grupta ameliyat olan hasta sayısı 6 (%4,7) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Protez dışı eklem ameliyatı ve tanı sonrası kırık durumunda iki grup arasında fark saptanmadı.

İki grup arasında egzersiz yapıp yapmadıkları ve sıklıkları değerlendirildi. Ekstraartiküler tutulum olmayan grupta egzersiz yapan hasta yüzdesi daha fazla bulundu ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 4.2.** RA hastalarında ek hastalıklar

|                                        | Ekstraartiküler tutulumu olanlar (n:275) | Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| <b>Diyabetes mellitus</b>              | 47(%17,1)                                | 13(%10,2)                                   | 0,100        |
| <b>Hipertansiyon</b>                   | 103(%37,5)                               | 27(%21,3)                                   | <b>0,001</b> |
| <b>Koroner arter hastalığı</b>         | 21(%7,6)                                 | -                                           | -            |
| <b>Hiperlipidemi</b>                   | 25(%9,1)                                 | 3(%2,4)                                     | <b>0,024</b> |
| <b>Sol kalp yetmezliği</b>             | 14(%5,1)                                 | -                                           | -            |
| <b>Serebrovasküler hastalık öyküsü</b> | 2(%0,7)                                  | -                                           | -            |
| <b>Periferik damar hastalığı</b>       | 8(%2,9)                                  | 2(%1,6)                                     | 0,515        |
| <b>Astım</b>                           | 36(%13,1)                                | 9(%7,1)                                     | 0,109        |
| <b>KOAH</b>                            | 17(%6,2)                                 | -                                           | -            |
| <b>Kronik böbrek hastalığı</b>         | 8(%2,9)                                  | -                                           | -            |
| <b>Hepatit öyküsü</b>                  | 9 (%3,3)                                 | 1(%0,8)                                     | 0,181        |
| <b>Kronik karaciğer hastalığı</b>      | 3(%1,1)                                  | 1(%0,8)                                     | 1,000        |
| <b>İnflamatuvar bağırsak hastalığı</b> | 3(%1,1)                                  | -                                           | -            |
| <b>Mide ülseri</b>                     | 20(%7,3)                                 | 7(%5,5)                                     | 0,659        |
| <b>Hipotiroidi</b>                     | 55(%20,0)                                | 23(%18,1)                                   | 0,757        |
| <b>Sedef hastalığı</b>                 | 8(%2,9)                                  | 3(%2,4)                                     | 1,000        |
| <b>Depresyon</b>                       | 25(%9,1)                                 | 12(%9,4)                                    | 1,000        |
| <b>Kanser</b>                          | 14(%5,1)                                 | 4(%3,1)                                     | 0,538        |

Ki kare test kullanılmıştır. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir ( $p<0,005$ ).

Hastaların ek hastalıkları gruplar arası değerlendirildi. Ekstraartiküler tutulum olan grupta hipertansiyon bulunan hasta sayısı 103 (%37,5), olmayan grupta hasta sayısı 27 (%21,3) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Bu iki grupta hiperlipidemi öyküsü ekstraartiküler tutulum olan grupta 25 (%9,1) kişide olmayan grupta 3 (%2,4) kişide vardı. İki grup arasındaki bu fark anlamlıydı ( $p=0,024$ ). Ekstraartiküler tutulum olmayan grupta koroner arter hastalığı, sol kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık öyküsü, KOAH, kronik böbrek hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı hiçbir hastada tespit edilememiştir. Hipotiroidi iki grup arasında en yüksek yüzdeye sahip olan hastalık olup gruplar arası fark saptanmadı. Belirlenen ek hastalıklar içinde sadece depresyon varlığı ekstraartiküler tutulum olmayan grupta yüzde (%) olarak fazlaydı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 4.3.** RA hastalarında diğer antikorlar

|                                | <b>Ekstraartiküler tutulumu olanlar</b> | <b>Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar</b> | <b>p değeri</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| <b>ANA IFA<sup>1</sup></b>     | 88 (%41,1)                              | 32(%35,6)                                  | 0,365           |
| <b>ANCA IFA<sup>2</sup></b>    | 11 (%40,7)                              | 1 (%16,7)                                  | 0,379           |
| <b>ENA profili<sup>3</sup></b> | 9 (%15,5)                               | 1 (%2,9)                                   | 0,084           |

Not:ki kare test kullanılmıştır. ANA:Anti nükleer antikor, ANCA:Anti nötrofil sitoplazmik antikor, ENA:ekstrakte edilebilir nükleer antijen IFA:İndirekt floresan antikor 1:304 kişide bakılmıştır 2:33 kişide bakılmıştır 3:93 kişide bakılmıştır.

Hastalarda RF ve ACPA dışında, olası ekstraartiküler bulguların antikorlarla ilişkisinin değerlendirilmesi için ANA IFA, ANCA IFA ve ENA profili incelendi. ANA IFA'nın 304, ANCA IFA'nın 33, ENA profilinin ise 93 hastada daha önce çalışıldığı tespit edildi. EA göz tutulumu keratokonjunktivitis sicca görülen hastalarda ANA IFA pozitifliği daha fazlaydı ve EA olmayan grupla istatistiksel olarak fark vardı ( $p=0,041$ ). Yine lökopeni saptanan hastaların

%90'ında ANA IFA pozitif bulundu ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). ANA IFA negatif hastalarda osteoporoz görülme sıklığı daha fazlaydı ve ANA IFA pozitif hastalarla istatistiksel olarak fark gözlemlendi ( $p=0,050$ ). ANCA IFA, ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda sistemler arasında değerlendirildi, anlamlı fark saptanmadı. ENA profilinde pozitif antikor saptanan hastalarda lenfopeni sıklığındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,008$ ).

#### 4.1.2. Hastalık aktivite değerlendirme

**Tablo 4.4.** RA aktivitesi hasta değerlendirme

|                                             | Ekstraartiküler tutulumu olanlar (n:275) | Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar (n:127) | P değeri |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| <b>VAS ortalama<math>\pm</math>SD</b>       | 4,70 $\pm$ 3,17                          | 4,38 $\pm$ 2,92                             |          |
| <b>VAS medyan (IQR)</b>                     | 5 (2-8)                                  | 4 (2-7)                                     | 0,341    |
| <b>Yorgunluk ortalama<math>\pm</math>SD</b> | 4,82 $\pm$ 3,03                          | 4,55 $\pm$ 2,68                             |          |
| <b>Yorgunluk medyan (IQR)</b>               | 5 (2-7)                                  | 5 (3-7)                                     | 0,345    |
| <b>PaGA ortalama<math>\pm</math>SD</b>      | 3,85 $\pm$ 3,01                          | 3,39 $\pm$ 2,80                             |          |
| <b>PaGA medyan (IQR)</b>                    | 4 (1-6)                                  | 3 (1-5)                                     | 0,179    |

NOT:mann whitney u test kullanılmıştır. VAS:Visual analog skalası, PaGA:patient global assessment , SD:Standart sapma, IQR:çeyrekler arası aralık

Hastalar değerlendirilirken mevcut durumda hissettikleri ağrı için VAS kullanıldı. Yine halsizlik düzeyi ve hastalık aktivitesini de değerlendirmeleri istendi. Ölçekler hastalar açısından kolay anlaşılabilirsin diye 100 mm cetvel yerine 0-10 arasında puanlama sistemi kullanılmıştır.

Ekstraartiküler tutulum olan grupta bu üç değerlendirme ölçeğinin ortalama ve standart sapmaları daha yüksek bulundu. VAS medyan ekstraartiküler tutulum olan grup için 5 (IQR:2-8), yorgunluk medyan 5 (IQR:2-7) ve PaGA medyan 4 (IQR:1-6) saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 4.5.** Eklem tutulumları

|                                  | <b>Ekstraartiküler tutulumu olanlar</b> | <b>Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar</b> | <b>p değeri</b>              |
|----------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Şiş eklem</b>                 | 91 (%33,1)                              | 40(%31,5)                                  | 0,751 <sup>1</sup>           |
| <b>Şiş eklem ortalama±SD</b>     | 3.17±3.29                               | 2.73±2.42                                  |                              |
| <b>Şiş eklem median (IQR)</b>    | 2 (1-4)                                 | 2 (1-4)                                    | 0,371 <sup>2</sup>           |
| <b>Hassas eklem</b>              | 144 (%52,4)                             | 68 (%53,5)                                 | 0,826 <sup>1</sup>           |
| <b>Hassas eklem ortalama±SD</b>  | 5.38±6.14                               | 5.37±7.31                                  |                              |
| <b>Hassas eklem median (IQR)</b> | 3 (1-6)                                 | 2 (1-6)                                    | 0,347 <sup>2</sup>           |
| <b>Sekel</b>                     | 104 (%37,8)                             | 32 (%25,2)                                 | <b>0,013<sup>1</sup></b>     |
| <b>Sekel eklem ortalama±SD</b>   | 7,02±8.29                               | 2.56±2.19                                  |                              |
| <b>Sekel eklem median (IQR)</b>  | 3 (2-8)                                 | 2 (1-2.75)                                 | <b>&lt;0,001<sup>2</sup></b> |

1:ki kare test, 2:mann whitney u test, SD:Standart sapma, IQR:çeyrekler arası aralık not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Ekstraartiküler tutulum olan grupla ekstraartiküler tutulum olmayan grup arasında şiş eklem ve hassas eklemi olan hastaların yüzdeleri birbirlerine yakın bulunmuştur. Bu iki grup arasında hasta sayılarının yüzdeleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Şiş eklem ve hassas eklem sayılarının ortalaması ekstraartiküler tutulum olan grupta daha fazladır ancak yine istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. Sekel eklemi olan hasta sayısı tutulum olan grupta 104 (%37,8) iken olmayan grupta sayı 32 (%25,2) dir. İstatistiksel olarak bu fark anlamlıdır (p=0,013). Sekel eklem ortalamaları tutulum olan grupta 7,02±8.29, tutulum olmayan grupta 2.56±2.19 dur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

**Tablo 4.6.** Akut faz reaktanları ve DAS 28

|                                | <b>Ekstraartiküler tutulumu olanlar</b> | <b>Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar</b> | <b>p değeri</b>  |
|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| <b>ESH ortalama±SD</b>         | 29,40±18,9                              | 20,68±12,81                                |                  |
| <b>ESH median (IQR)</b>        | 26 (15-37)                              | 18 (11-27)                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP ortalama±SD</b>         | 13,68±23,85                             | 7,45±9,61                                  |                  |
| <b>CRP median (IQR)</b>        | 5,5 (3-12)                              | 4 (2-9)                                    | <b>0,002</b>     |
| <b>DAS 28 ESH ortalama±SD</b>  | 3,02±1,06                               | 2,77±1,08                                  |                  |
| <b>DAS 28 ESH median (IQR)</b> | 2,85 (2,24-3,77)                        | 2,59 (1,98-3,28)                           | <b>0,009</b>     |
| <b>DAS 28 CRP ortalama±SD</b>  | 2,52±1,01                               | 2,37±0,97                                  |                  |
| <b>DAS 28 CRP median (IQR)</b> | 2,29 (1,67-3,11)                        | 2,17 (1,60-2,94)                           | 0,124            |

Mann whitney u test kullanılmıştır. ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS 28:Hastalık aktivite skoru, SD:Standart sapma, IQR:çeyrekler arası aralık not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Ekstraartiküler tutulum olan grupta medyan değer 26 (IQR:15-37) ve tutulum olmayan grupta medyan değer 18 (IQR:11-27) saptanmıştır. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Diğer akut faz reaktanı CRP medyan değeri ekstraartiküler tutulum olanlarda 5,5 (IQR:3-12) ve tutulum olmayanlarda 4 (IQR:2-9) bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,002$ ). Eklem tutulumu, hastalık aktivitesi ve ESH düzeyiyle hesaplanan DAS 28 in ekstraartiküler tutulum olanlarda medyan değeri 2,85 (IQR:2,24-3,77), tutulum olmayanlarda medyan değeri 2,59 (IQR:1,98-3,28) dur. İki grup arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0,009$ ). DAS 28 CRP ortalama ve medyan değerleri ekstraartiküler tutulum olan grupta daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır.

**Tablo 4.7.** Health Assessment Questionnaire (HAQ) değerlendirme

| HAQ                 | Ekstraartiküler tutulumu olanlar (n:275) | Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar (n:127) | p değeri |
|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| <b>Ortalama±SD</b>  | 0,82±0,76                                | 0,63±0,57                                   |          |
| <b>Median (IQR)</b> | 0,62 (0,12-1,5)                          | 0,5 (0,12-1,12)                             | 0,068    |

Not:mann whitney u test kullanılmıştır.HAQ:Sağlık değerlendirme anketi, SD:Standart sapma, IQR:çeyrekler arası aralık

Ekstraartiküler tutulum olan grupta HAQ skor ortalaması 0,82±0,76 ve olmayan grupta HAQ skor ortalaması 0,63±0,57 olarak saptandı. Gruplar normal dağılım göstermediğinden ortalamalara göre değerlendirme yapılmadı. Ekstraartiküler tutulum olan grupta medyan 0,62 (IQR:0,12-1,5) ve tutulum olmayan grupta 0,5 (IQR:0,12-1,12) saptandı.

**Tablo 4.8.** SF 36 değerlendirme

| Short Form 36                           | Ekstraartiküler tutulumu olanlar (n:275) | Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| <b>Fiziksel fonksiyon ortalama±SD</b>   | 65,67±27,82                              | 74,25±21,13                                 |              |
| <b>Fiziksel fonksiyon median (IQR)</b>  | 70 (45-90)                               | 75 (55-95)                                  | <b>0,010</b> |
| <b>Sosyal fonksiyon ortalama±SD</b>     | 66,95±29,93                              | 72,93±27,35                                 |              |
| <b>Sosyal fonksiyon median (IQR)</b>    | 75 (50-100)                              | 75 (62,5-100)                               | 0,058        |
| <b>Fiziksel kısıtlılık ortalama±SD</b>  | 43,81±45,78                              | 52,95±45,38                                 |              |
| <b>Fiziksel kısıtlılık median (IQR)</b> | 25 (0-100)                               | 75 (0-100)                                  | 0,076        |
| <b>Emosyonel kısıtlılık ortalama±SD</b> | 57,81±46,16                              | 58,53±45,37                                 |              |
| <b>Emosyonel kısıtlılık median(IQR)</b> | 100 (0-100)                              | 100 (0-100)                                 | 0,851        |
| <b>Mental iyilik ortalama±SD</b>        | 63,32±18,87                              | 66,11±18,32                                 |              |
| <b>Mental iyilik median (IQR)</b>       | 64 (52-80)                               | 68 (52-80)                                  | 0,224        |
| <b>Vitality ortalama±SD</b>             | 48,97±23,66                              | 55,23±20,81                                 |              |
| <b>Vitality median (IQR)</b>            | 50 (30-70)                               | 60 (40-70)                                  | <b>0,014</b> |
| <b>Ağrı ortalama±SD</b>                 | 54,03±30,33                              | 60,85±28,97                                 |              |
| <b>Ağrı median (IQR)</b>                | 57,14 (24,4-77,5)                        | 57,14 (44,8-89,7)                           | <b>0,045</b> |
| <b>Genel sağlık ortalama±SD</b>         | 49,25±24,57                              | 52,24±20,66                                 |              |
| <b>Genel sağlık median (IQR)</b>        | 50 (30-70)                               | 50 (35-70)                                  | 0,294        |

Mann whitney u test yapılmıştır. SD:Standart sapma, IQR:ęeyrekler arası aralık not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gsterilmiştir (p<0,005).

Ekstraartiküler tutulum olan grupta SF 36 nın sekiz alt değerlendirme lęeęinin tamamında ortalamalar tutulum olmayan gruba gre daha düşük bulunmuştur. Fiziksel fonksiyonda tutulum olan grubun medyan değeri 70 (IQR:45-90), tutulum olmayan grubun medyan değeri 75 (IQR:55-95) saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,010). Çalışmalarda vitality olarak değerlendirilen ancak enerji/yorgunluk olarak da tanımlanan lęekte ekstraartiküler tutulum olanlarda medyan 50 (IQR:30-70), tutulum olmayan grupta medyan 60 (IQR:40-70) saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014). Ağrı lęeęinin ekstraartiküler tutulum olan grupta medyanı 57,14 (IQR:24,4-77,5), olmayan grubun medyanı 57,14 (IQR:44,8-89,7) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,045).

**Tablo 4.9.** Çalışabilirlik ve üretkenlik

| WPAI:GH                                    | EA tutulumu olanlar | EA tutulumu olmayanlar | p değeri                      |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Çalışan hasta sayısı</b>                | 44 (%16)            | 45(%35,4)              | <b>p&lt;0,001<sup>1</sup></b> |
| <b>Absenteeism, ort±SD</b>                 | 13,42±24,54         | 3,54±15,54             |                               |
| <b>Absenteeism median(IQR)</b>             | 0 (0-20)            | 0 (0-0)                | <b>0,003<sup>2</sup></b>      |
| <b>Presenteesism, ort±SD</b>               | 36,74±30,91         | 25,55±29,58            |                               |
| <b>Presenteesism median(IQR)</b>           | 30 (10-60)          | 10 (0-50)              | 0,061 <sup>2</sup>            |
| <b>Work productivity loss, ort±SD</b>      | 41±33,39            | 25,43±29,29            |                               |
| <b>Work productivity loss median (IQR)</b> | 40 (10-75)          | 13,3 (0-50)            | <b>0,025<sup>2</sup></b>      |
| <b>Activity impairment, ort±SD</b>         | 41,41±29,94         | 35,6±29,69             |                               |
| <b>Activity impairment median(IQR)</b>     | 40 (20-60)          | 30 (10-60)             | 0,084 <sup>2</sup>            |

1:ki kare test, 2: mann whitney u test kullanılmıştır. WPAI:GH; Work productivity and activity impairment:general health, SD:Standart sapma, IQR:Çeyrekler arası aralık EA:Ekstraartiküler, not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Ekstraartiküler tutulum olan hastaların 44'ü (%16) ve ekstraartiküler tutulum olmayan hastaların 45'i (%35,5) çalışmaktadır. Bu iki grup arasında çalışan hasta sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Absenteeism, sağlık nedeniyle kaçırılan çalışma zamanının yüzdesi, ortalaması ekstraartiküler tutulum olan hastalarda 13,42±24,54, tutulum olmayan grupta 3,54±15,54 bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003). Presenteesism, sağlık nedeniyle etkilenen iş üretkenliği yüzdesi, ekstraartiküler tutulum olan grupta ortalama 36,74±30,91 iken tutulum olmayan grupta 25,55±29,58 idi. Gruplar arası istatistiksel fark yoktur. Work productivity loss, iş üretkenliği kaybı yüzdesi, ortalaması ekstraartiküler tutulum olan grupta 41±33,39, diğer grupta 25,43±29,29 saptanmıştır ve gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,025). Son olarak activity impairment, aktivite etkilenim yüzdesi, ekstraartiküler bulguları olan grupta ortalama 41,41±29,94 iken diğer grupta ortalama 35,6±29,69 bulunmuştur ve gruplar arası istatistiksel olarak fark yoktur.

#### 4.1.3. Tedavi değerlendirme

Hastaların aldığı tedaviler kullanıyor, daha önce kullanılmış ve hiç kullanmamış şeklinde değerlendirildi. Tedavi başlangıç bitiş tarihleri sorgulandı, tedavi kesildiyse ya da ara verildiyse nedeni detaylı olarak not edildi.

**Tablo 4.10.** RA tedavi değerlendirme

|                                 | Ekstraartiküler tutulumu olanlar | Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar | p değeri     |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <b>Biyolojik ajan kullanımı</b> | 81 (%29,5)                       | 29 (%22,8)                          | 0,166        |
| <b>Prednizolon</b>              | 119(%43,3)                       | 47(%37)                             | 0,236        |
| <b>Metilprednizolon</b>         | 61 (%22,2)                       | 26 (%20,5)                          | 0,699        |
| <b>Metotreksat</b>              | 83 (%30,2)                       | 51 (%40,2)                          | <b>0,049</b> |
| <b>Leflunomid</b>               | 120 (%43,6)                      | 35 (%27,6)                          | <b>0,002</b> |
| <b>Sülfasalazin</b>             | 19 (%6,9)                        | 13 (%10,2)                          | 0,343        |
| <b>Hidroksiklorokin</b>         | 160 (%58,2)                      | 76 (%59,8)                          | 0,753        |
| <b>Siklosporin</b>              | 2 (%0,7)                         | -                                   | -            |
| <b>Azatiyopurin</b>             | 2 (%0,7)                         | -                                   | -            |
| <b>Mikofenolat mofetil</b>      | 3 (%1,1)                         | -                                   | -            |
| <b>Siklofosfamid</b>            | 1 (%0,4)                         | -                                   | -            |
| <b>Pulse steroid</b>            | 8 (%2,9)                         | -                                   | -            |
| <b>Abatacept</b>                | 3 (%1,1)                         | -                                   | -            |
| <b>Adalimumab</b>               | 14 (%5,1)                        | 7 (%5,5)                            | 1,000        |
| <b>Etanercept</b>               | 14 (%5,1)                        | 4 (%3,1)                            | 0,538        |
| <b>Golimumab</b>                | 4 (%1,5)                         | -                                   | -            |
| <b>İnfliksımab</b>              | 1 (%0,4)                         | -                                   | -            |
| <b>Ritüksımab</b>               | 10 (%3,6)                        | 1 (%0,8)                            | 0,185        |
| <b>Sertolizumab pegol</b>       | 3 (%1,1)                         | 4 (%3,1)                            | 0,214        |
| <b>Tocilizumab</b>              | 4 (%1,5)                         | 5 (%3,9)                            | 0,148        |
| <b>Tofacitinib</b>              | 28 (%10,2)                       | 8 (%6,3)                            | 0,280        |

Ki kare test kullanılmıştır. not:istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Kortikosteroid (prednizolon/metilprednizolon) kullanımında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Tedavi sürecinde pulse steroid kullanımına ekstraartiküler tutulumu olan sekiz hastada ihtiyaç duyulurken, ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalarda pulse steroid hiç kullanılmamıştır.

Metotreksat kullanımı ekstraartiküler tutulumu olmayan 51 (%40,2) hastada varken ekstraartiküler tutulumu olan 83 (%30,2) hastada vardır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,049). Metotreksat RA tedavisinde kullanılan ana konvansiyonel DMARD olduğundan bu fark incelendi.

Önceden metotreksat kullanmış ve tedavisi sonlandırılmış hasta sayısı, ekstraartiküler tutulum olan grupta daha fazla [111 (%40,4) e karşı 45 (%35,4)] bulundu.

Leflunomid kullanan hasta sayısı ekstraartiküler tutulum olan grupta 120 (%43,6), tutulum olmayan grupta 35 (%27,6) iken gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,002).

Sülfasalazin ve hidroksiklorokin kullanan hasta sayılarının yüzdeleri (%) ekstraartiküler tutulum olmayan grupta daha fazla iken gruplar arası istatistiksel fark saptanmamıştır.

Ekstraartiküler tutulum olan grupta 81 (%29,5) hasta biyolojik ajan kullanırken tutulum olmayan grupta 29 (%22,8) hasta kullanmaktadır. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ekstraartiküler tutulum olmayan grupta siklosporin, azatiyopurin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, abatacept, golimumab ve infliksimab kullanan hasta bulunmamaktadır.

#### 4.1.4. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler

**Tablo 4.11** Ekstraartiküler tutulumu etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                     | Univariate Logistic regresyon analizi<br>Crude OR (%95 GA;p) | Multivariate Logistic regresyon analizi<br>Adjusted OR (%95 GA;p) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta</b>                | 1,13 (0,66-1,91:0.648)                                       |                                                                   |
| <b>55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:&lt;55</b>     | 3,81 (2,44-5,94:<0.001)                                      | 3,79 (2,41-5,94 :<0.001)                                          |
| <b>≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:&lt;45 yaş</b> | 1,86 (1,21-2,85:0.004)                                       |                                                                   |
| <b>≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:&lt;7.5</b>    | 1,64 (1,07-2,51:0.021)                                       | 1,62 (1,04-2,54:0.033)                                            |
| <b>Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması</b>    | 2,05 (1,33-3,16:0.001)                                       |                                                                   |
| <b>Seroloji n(%) ref:seronegatif</b>                | 1,73 (1,07-2,79:0.024)                                       |                                                                   |
| <b>Sekel eklem n(%) ref:sekel olmaması</b>          | 1,80 (1,13-2,88:0.014)                                       |                                                                   |
| <b>Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta</b>   | 1,38 (0,85-2,26:0.191)                                       |                                                                   |
| <b>Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan</b>       | 0,644 (0,42-0,98:0.041)                                      |                                                                   |
| <b>VKİ≥25 hasta n(%) ref:VKİ&lt;25 olan hasta</b>   | 1,67 (1,08-2,60:0.021)                                       |                                                                   |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Yapılan tek değişkenli analizlerde hastalarda ekstraartiküler tutulumu etki eden faktörler değerlendirildi. Kategorize olmayan yaş, tanı yaşı ve hastalık süresi için ROC (receiver operator characteristics curve) analizi ile kesim noktaları belirlenip kategorik hale getirildi. Diğer etki eden faktörler; cinsiyet, ek hastalık olup olmaması, seroloji durumu, sekel eklem, biyolojik ajan kullanımı, metotreksat kullanımı ve  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması önce univariate logistic regresyon analizi ile değerlendirildi. Crude OR, güven aralıkları ve p değerleri her biri için hesaplandı. Sonrasında tüm etki eden faktörler multivariate logistic regresyon analizi ile değerlendirildi. Hasta yaşının 55 ve üzeri olması 3,79 (2,41-5,94 :<0.001) ile  $\geq 7,5$  yıl hastalık süresi 1,62 (1,04-2,54:0.033) ekstraartiküler tutulum için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

## 4.2. Sistemlerin değerlendirmesi

### 4.2.1. Kütanöz tutulum

**Tablo 4.12.** Ekstraartiküler kütanöz tutulumlar

| <b>Kütanöz tutulum</b>      | <b>n:67 (%16)</b> |
|-----------------------------|-------------------|
| <b>Romatoid nodül</b>       | 43(%10,7)         |
| <b>Purpura</b>              | 3 (%0,7)          |
| <b>Pyoderma gangrenosum</b> | -                 |
| <b>Raynaud fenomeni</b>     | 17 (%4,2)         |
| <b>Livedo retikularis</b>   | 1 (%0,2)          |
| <b>Cilt ülserleri</b>       | 7 (%1,7)          |
| <b>Bacak ülserleri</b>      | 6 (%1,5)          |
| <b>Nötrofilik dermatit</b>  | 1 (%0,2)          |

Toplam 67 (%16) hastada kütanöz tutulum saptanmıştır. Romatoid nodül 43 hastada (%10,7), raynaud fenomeni 17 hastada (%4,2) görülmüştür. Nötrofilik dermatit görülen 1 (%0,2) hastada ek başka kütanöz tutulum olmayıp tanı biyopsi

ile konmuştur. Livedo retikularis 1 (%0,2) hastada saptanmış olup pyoderma gangrenosum hiçbir hastada görülmemiştir. Dört hastada cilt ve bacak ülserleri eş zamanlı görülmüştür. Purpura 3 (%0,7) hastada varken bu hastalardan ikisinde ek kütanöz tutulum saptanmamıştır.

**Tablo 4.13.** Kütanöz tutulum olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | <b>Kütanöz tutulum olan hastalar (n:65)</b> | <b>Diğer EA tutulum olanlar (n:207)</b> | <b>EA olmayanlar (n:127)</b> | <b>p değeri</b>  |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 27 (14,5-37)                                | 26 (15-37)                              | 18 (11-27)                   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 5 (3-11)                                    | 6 (3-12)                                | 4 (2-9)                      | <b>0,006</b>     |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 3,17 (2,5-3,9)                              | 2,78 (2,1-3,7)                          | 2,59 (1,9-3,2)               | <b>0,008</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,65 (1,9-3,2)                              | 2,21 (1,6-3,1)                          | 2,17 (1,6-2,9)               | 0,059            |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Akut faz reaktanları ve DAS 28; kütanöz tutulumu olan hastalar, kütanöz tutulumu olmayıp diğer EA bulguları olan hastalar ve EA tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır.

ESH, CRP ve DAS 28 değerlendirildiğinde kütanöz tutulum olan grupta medyan değerler diğer iki gruba göre yüksek saptanmıştır. ESH, CRP ve DAS 28 ESH açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardır (sırasıyla p<0,001, p=0,006 ve p=0,008).

**Tablo 4.14.** Kütanöz tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                 | Kütanöz tutulum olanlar (n:65) | Diğer EA olanlar (n:208) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| HAQ median(IQR)                 | 0,88 (0,13-1,13)               | 0,63 (0-1,38)            | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,064        |
| SF36 FF median(IQR)             | 65 (50-90)                     | 75 (45-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,033</b> |
| SF36 SF median(IQR)             | 62,5 (37,5-87,5)               | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | <b>0,020</b> |
| SF36 FK median(IQR)             | 25 (0-100)                     | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,136        |
| SF36 EK median(IQR)             | 66,6 (0-100)                   | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,244        |
| SF36 Mİ median (IQR)            | 64 (48-77)                     | 66 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,199        |
| SF36 Vitality median (IQR)      | 45 (30-60)                     | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,011</b> |
| SF36 Ağrı median (IQR)          | 55,1 (22,4-67,3)               | 57,1 (32,6-79,5)         | 57,1 (44,8-89,7)      | <b>0,038</b> |
| SF36 GS median (IQR)            | 45 (25-60)                     | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,099        |
| Absenteeism ,ortalama±SD        | 13,4 ± 16,8                    | 13,4±26,4                | 3,5±15,5              | <b>0,011</b> |
| Presenteesism ,median(IQR)      | 50 (35-65)                     | 20 (0-62,5)              | 10 (0-50)             | <b>0,037</b> |
| WPL median (IQR)                | 50 (41,5-75)                   | 26,9 (0-69)              | 13,3(0-50)            | <b>0,016</b> |
| Activity impairment median(IQR) | 40 (30-70)                     | 40 (10-60)               | 30 (10-60)            | 0,093        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:Emosyonel kısıtlılık, Mİ:Mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Kütanöz tutulumu olan hastalar, kütanöz tutulumu olmayıp diğer EA bulguları olan hastalar ve EA tutulumu olmayan hastalar HAQ, SF 36 ve WPAI:GH açısından değerlendirilmiştir.

Kütanöz tutulum olanlar HAQ skoru medyanı 0,88 (IQR:0,13-1,13) ile en yüksek grup iken, istatistiksel olarak gruplar arası fark yoktur. Kütanöz tutulum olan hastalar, SF 36 fiziksel fonksiyon medyanı 65(IQR:50-90), sosyal fonksiyon medyanı 62,5(IQR:37,5-87,5), vitality medyanı 45(IQR:30-60) ve ağrı medyanı 55,1(IQR:22,4-67,3) ile en düşük gruptur ve gruplar arası istatistiksel fark vardır.

WPAI:GH değerlendirmesinde absenteeism, presenteesism ve work productivity loss için gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,011, p=0,037 ve p=0,016).

**Tablo 4.15.** Kütanöz tutulumu etkilili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Crude OR (%95 GA;p) | Multivariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Adjusted OR (%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 1,31 (0,60-2,85:0.495)                                          |                                                                      |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 5,13 (2,67-9,85:<0.001)                                         | 6,03 (2,21-16,41:<0.001)                                             |
| ≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 1,67 (0,92-3,05:0.091)                                          |                                                                      |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 1,83 (1,00-3,35:0.050)                                          |                                                                      |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 2,89 (1,51-5,55:0.001)                                          |                                                                      |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 2,52 (1,16-5,45:0.018)                                          |                                                                      |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 2,88 (1,54-5,38:0.001)                                          | 2,34 (1,14-4,8:0.020)                                                |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 1,33 (0,68-2,62:0.397)                                          |                                                                      |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,68 (0,37-1,24:0.210)                                          |                                                                      |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 2,15 (1,10-4,19:0.024)                                          |                                                                      |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutulumu etki ettiği düşünülen faktörler, kütanöz tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiş, böylece izole kütanöz tutulumu etki eden durumlar araştırılmıştır. Univariate analizler tablo 4.15.'te verilmiştir. Multivariate logistic regresyon analizinde hasta yaşının ≥55 olmasının 6,03 (2,21-16,41:<0.001) ve sekel eklem varlığının 2,34 (1,14-4,8:0.020) kütanöz tutulum açısından bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur.

#### 4.2.2. Kas-iskelet sistemi tutulumu

**Tablo 4.16.** Kas-iskelet sistemi ekstraartiküler tutulumlar

| Kas iskelet sistemi | n:102 (%25) |
|---------------------|-------------|
| Osteopeni           | 46 (%11,4)  |
| Osteoporoz          | 56 (%13,9)  |
| Sarkopeni/myopati   | 5 (%1,2)    |
| Digital gangren     | -           |

Toplam 102 (%25) hastada kas iskelet sistemiyle alakalı ekstraartiküler tutulum tespit edilmiştir. Kemik mineral dansitometre sonucuna göre 46 (%11,4)

hastada osteopeni, 56 (%13,9) hastada osteoporoz saptanmıştır. Sarkopeni/myopatisi olan 5 (%1,2) hastada eş zamanlı osteoporoz varlığı görülmüştür. Hiçbir hastada digital gangren ekstraartiküler bulgu olarak görülmemiştir.

**Tablo 4.17.** Kas-iskelet tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | Kas-iskelet tutulum<br>olan hastalar(n:101) | Diğer EA tutulum<br>olanlar (n:171) | EA olmayanlar<br>(n:127) | p değeri         |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 27 (18,5-38)                                | 24 (13,7-36)                        | 18 (11-27)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 6 (3-11,5)                                  | 5 (3-12)                            | 4 (2-9)                  | <b>0,006</b>     |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 3,18 (2,3-3,8)                              | 2,76 (2,1-3,7)                      | 2,59 (1,9-3,2)           | <b>0,009</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,48 (1,6-3,1)                              | 2,21 (1,6-3)                        | 2,17 (1,6-2,9)           | 0,284            |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Kas iskelet sistemi tutulumları olan grupta ESH, CRP ve DAS 28 medyan değerleri diğer EA tutulumu olan ve EA olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu üç grup arasında ESH ve CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak fark vardır (p<0,001 ve p=0,006). DAS 28 CRP açısından istatistiksel olarak fark olmasa da DAS 28 ESH açısından üç grup arasında fark vardır (p=0,009).

**Tablo 4.18.** Kas-iskelet tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                        | Kİ tutulumu<br>olanlar (n:102) | Diğer EA olanlar<br>(n:173) | EA olmayanlar<br>(n:127) | p değeri     |
|----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>HAQ median(IQR)</b>                 | 0,63 (0,2-1,6)                 | 0,63 (0-1,38)               | 0,5 (0,13-1,13)          | 0,093        |
| <b>SF36 FF median(IQR)</b>             | 70 (38,7-85)                   | 75 (50-90)                  | 75 (55-95)               | <b>0,006</b> |
| <b>SF36 SF median(IQR)</b>             | 75 (46,8-100)                  | 75 (50-93,7)                | 75 (62,5-100)            | 0,166        |
| <b>SF36 FK median(IQR)</b>             | 0 (0-100)                      | 50 (0-100)                  | 75 (0-100)               | 0,087        |
| <b>SF36 EK median(IQR)</b>             | 100 (0-100)                    | 66,6 (0-100)                | 100 (0-100)              | 0,819        |
| <b>SF36 Mİ median (IQR)</b>            | 64 (52-76)                     | 64 (52-80)                  | 68 (52-80)               | 0,477        |
| <b>SF36 Vitality median (IQR)</b>      | 50 (25-70)                     | 50 (30-70)                  | 60 (40-70)               | <b>0,030</b> |
| <b>SF36 Ağrı median (IQR)</b>          | 56,1 (24,4-77,5)               | 57,1 (28,5-79,5)            | 57,1 (44,8-89,7)         | 0,109        |
| <b>SF36 GS median (IQR)</b>            | 50 (25-70)                     | 50 (30-70)                  | 50 (35-70)               | 0,543        |
| <b>Absenteeism ortalama±SD</b>         | 0,95 ± 2,1                     | 15±25,6                     | 3,5±15,5                 | <b>0,006</b> |
| <b>Presenteeism median(IQR)</b>        | 30 (10-50)                     | 30 (7,5-70)                 | 10 (0-50)                | 0,168        |
| <b>WPL median (IQR)</b>                | 30 (11,9-50)                   | 41,5 (7,5-70,7)             | 13,3(0-50)               | 0,073        |
| <b>Activity impairment median(IQR)</b> | 40 (20-70)                     | 40 (10-60)                  | 30 (10-60)               | 0,190        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. Kİ: kas iskelet EA:ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon ,SF:sosyal foksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:Emosyonel kısıtlılık, Mİ:Mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

HAQ skoru açısından üç grup arasında fark yoktur. SF 36 fiziksel fonksiyon değeri kas-iskelet tutulumu olan grupta en düşük saptanmış ve medyan değeri 70 (IQR:38,7-85) bulunmuştur. İstatistiksel olarak gruplar arası fark vardır (p=0,006). SF 36 vitality medyan değerleri kas iskelet tutulum olan grupla diğer EA olan grupta aynı olup, üç grup arasındaki fark anlamlıdır(p=0,030). Abseenteism en yüksek ortalaması 15±25,6 ile diğer EA tutulumu olan grupta saptanmıştır ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,006).

**Tablo 4.19.** Kas-iskelet tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 3,02 (1,30-7,01:0.010)                                         | 5,40 (1,85-15,74:0.002)                                             |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 10,9 (5,66-21,2:<0.001)                                        | 14,43 (6,71-31,04:<0.001)                                           |
| ≥45 tamı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 2,75 (1,59-4,73:<0.001)                                        |                                                                     |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 3,14 (1,80-5,49:<0.001)                                        |                                                                     |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 3,03 (1,71-5,35:<0.001)                                        |                                                                     |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,52 (0,83-2,76:0.169)                                         |                                                                     |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 2,96 (1,70-5,18:<0.001)                                        | 3,18 (1,48-6,84:0.003)                                              |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 2,46 (1,39-4,36:0.002)                                         |                                                                     |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,51 (0,29-0,86:0.013)                                         |                                                                     |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 1,66 (0,95-2,89:0.072)                                         |                                                                     |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutulumuna etki ettiği düşünülen faktörler, kas-iskelet sistemi tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Tek değişken analiz sonuçları tablo 4.19.'da verilmiştir. Multivariate logistic regresyon analizinde kadın cinsiyetin 5,40 (1,85-15,74:0.002), hasta yaşının ≥55 olmasının 14,43 (6,71-31,04:<0.001) ve sekel eklem varlığının 3,18 (1,48-6,84:0.003) romatoid artritte kas-iskelet tutulumu için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

### 4.2.3. Akciğer tutulumu

**Tablo 4.20.** Akciğerde ekstraartiküler tutulumlar

| Akciğer tutulumu                       | n:55 (%13) |
|----------------------------------------|------------|
| <b>Romatoid nodül</b>                  | 22 (%5,5)  |
| <b>Plevral effüzyon</b>                | 15 (%3,7)  |
| <b>UIP</b>                             | 9 (%2,2)   |
| <b>NSIP</b>                            | 15 (%3,7)  |
| <b>Lenfositik interstisyel pnömoni</b> | 1 (%0,2)   |
| <b>Organize pnömoni</b>                | 2 (%0,5)   |
| <b>Pulmoner hipertansiyon</b>          | 2 (%0,5)   |
| <b>Pnömotoraks</b>                     | 1 (%0,2)   |

UIP:Usual interstisyel pnömoni, NSIP:Non spesifik interstisyel pnömoni

Romatoid artritte akciğer tutulumu toplam 55(%13) hastada tespit edilmiştir. Mevcut bulgular bilgisayarlı tomografi, solunum fonksiyon testi ve transtorakal ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Akciğerde romatoid nodül 22 (%5,5) hastada görülmüştür. İnterstisyel tutulum paternlerinden UIP 9 (%2,2) hastada NSIP 15 (%3,7) hastada ve lenfositik interstisyel pnömoni 1 (%0,2) hastada görülmüştür. Plevral effüzyonu olan 15 (%3,7) hastanın ikisinde eş zamanlı akciğerde romatoid nodül de saptandı. NSIP ve romatoid nodül birlikte 3 hastada, UIP ve romatoid nodül birlikte 2 hastada görüldü. Pulmoner hipertansiyon tespit edilen iki hastada eş zamanlı UIP bulunmaktaydı.

**Tablo 4.21.** Akciğer tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | Akciğer tutulumu olan hastalar (n:53) | Diğer EA tutulum olanlar (n:219) | EA tutulum olmayanlar (n:127) | p değeri         |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 28,5 (16,2-44,7)                      | 25 (15-36)                       | 18 (11-27)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 7 (4-24)                              | 5 (3-11)                         | 4 (2-9)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 2,94 (2,3-3,7)                        | 2,8 (2,2-3,7)                    | 2,59 (1,9-3,2)                | <b>0,032</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,29 (1,8-3)                          | 2,2 (1,6-3,1)                    | 2,17 (1,6-2,9)                | 0,221            |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Akciğer tutulumu olan hastalarda, diğer sistem tutulumu ve EA tutulumu olmayan hastalara göre akut faz reaktanları ve DAS 28 medyan değerleri daha yüksek bulunmuştur. Hem ESH hem CRP için gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır( $p<0,001$ ). DAS 28 ESH açısından gruplar arası fark anlamlıyken ( $p=0,032$ ), DAS 28 CRP için bu fark saptanmamıştır. Ayrıca ikili grupların alt analizinde CRP düzeyi açısından akciğer tutulumu ile diğer EA grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0,005$ ).

**Tablo 4.22.** Akciğer tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                        | Akciğer tutulumu olanlar (n:55) | Diğer EA olanlar (n:220) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| <b>HAQ median(IQR)</b>                 | 0,75 (0,25-1,63)                | 0,63 (0-1,37)            | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,082        |
| <b>SF36 FF median(IQR)</b>             | 60 (35-85)                      | 75 (50-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,002</b> |
| <b>SF36 SF median(IQR)</b>             | 62,5 (37,5-87,5)                | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | <b>0,023</b> |
| <b>SF36 FK median(IQR)</b>             | 0 (0-100)                       | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,061        |
| <b>SF36 EK median(IQR)</b>             | 0 (0-100)                       | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | <b>0,038</b> |
| <b>SF36 Mİ median (IQR)</b>            | 72 (52-80)                      | 64 (52-76)               | 68 (52-80)            | 0,335        |
| <b>SF36 Vitality median (IQR)</b>      | 45 (25-65)                      | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,021</b> |
| <b>SF36 Ağrı median (IQR)</b>          | 57,1(20,4-77,5)                 | 57,1 (34,6-79,5)         | 57,1 (44,8-89,7)      | <b>0,048</b> |
| <b>SF36 GS median (IQR)</b>            | 45 (30-60)                      | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,223        |
| <b>Absenteeism ortalama±SD</b>         | 18 ± 32,2                       | 12±22,1                  | 3,5±15,5              | <b>0,013</b> |
| <b>Presenteeism median(IQR)</b>        | 35 (0-70)                       | 30 (10-55)               | 10 (0-50)             | 0,172        |
| <b>WPL median (IQR)</b>                | 35 (0-74,6)                     | 40 (10-66,8)             | 13,3(0-50)            | 0,081        |
| <b>Activity impairment median(IQR)</b> | 50 (30-80)                      | 40 (12,5-60)             | 30 (10-60)            | <b>0,010</b> |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:emosyonel kısıtlılık, Mİ:mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir ( $p<0,005$ ).

Akciğer tutulumu olan grupta HAQ skoru medyan değeri 0,75 (IQR:0.25-1,63) diğer iki gruptan yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. SF 36 fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon medyan değerleri akciğer tutulumu olan grupta daha düşüktür. Fiziksel fonksiyon için olan fark ( $p=0,002$ ) ve sosyal fonksiyon için olan fark ( $p=0,023$ ) istatistiksel olarak anlamlıdır. SF 36 emosyonel kısıtlılık ve vitality için gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır. SF 36 ağrı medyan değerler üç grup içinde aynıdır ancak IQR

değerleri farklıdır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,048). Absenteeism ortalaması gruplar arası farklı ve en yüksek akciğer tutulumu olan gruptaydı ( $18 \pm 32,2$ ). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,013). Activity impairment en yüksek olan grup akciğer tutulumu olan hasta grubudur. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,010).

Yapılan ikili incelemelerde SF 36 fiziksel fonksiyon değerlendirmesinde akciğer tutulumu olan grupla diğer EA tutulumu olan grup arasında fark bulunmuştur (p=0,017). SF 36 emosyonel kısıtlılık açısından da bu iki grup arasında fark saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,011). Son olarak Activity impairment da farklı ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009).

**Tablo 4.23.** Akciğer tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 0,45 (0,22-0,90:0.025)                                         |                                                                     |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 7,5 (3,5-16 :<0.001)                                           | 5,57 (2,51-12,35:<0.001)                                            |
| ≥45 tamı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 2,87 (1,47-5,57:0.002)                                         |                                                                     |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 1,14 (0,6-2,1:0.671)                                           |                                                                     |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 3,18 (1,55-6,48:0.001)                                         | 2,45 (1,06-5,66:0.035)                                              |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,77 (0,82-3,79:0.140)                                         |                                                                     |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 2,29 (1,18-4,47:0.014)                                         | 2,27 (1,06-4,85:0.035)                                              |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 1,93 (0,97-3,84:0.061)                                         |                                                                     |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,36 (0,18-0,72:0.004)                                         |                                                                     |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 2 (0,99-4,06:0.052)                                            |                                                                     |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutulumuna etki ettiği düşünülen faktörler, akciğer tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Ekstraartiküler sistem olarak akciğer tutulumunun tek değişkenli analizleri tablo 4.23.'te verilmiştir. RA ekstraartiküler akciğer tutulumuna etki eden faktörler çok değişkenli analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Hasta yaşının ≥55 olması 5,57 (2,51-12,35:<0.001) ek hastalık varlığı 2,45 (1,06-5,66:0.035) ve sekel eklem

varlığı 2,27 (1,06-4,85:0.035) akciğer tutulumu açısından bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

#### 4.2.4. Göz tutulumu

**Tablo 4.24.** Ekstraartiküler göz tutulumları

| Göz tutulumu                | n:54 (%13,9) |
|-----------------------------|--------------|
| Keratokonjunktivitis sicca  | 49 (%12,2)   |
| Episklerit                  | 2 (%0,5)     |
| Sklerit                     | 2 (%0,5)     |
| Periferal ülseratif keratit | 3 (%0,7)     |

RA hastalarının 54 (%13,9) ünde ekstraartiküler göz tutulumları tespit edilmiştir. 49 (%12,2) hastada görülen keratokonjunktivitis sicca en sık tutulum şeklidir. 7 hastada ciddi göz kuruluğu semptomları vardı ancak tanı almadıkları için çalışmaya dahil edilmediler. Episklerit öyküsü olan 2 hastanın eş zamanlı keratokonjunktivitis sicca tanısı da vardı. Periferal ülseratif keratit saptanan 3 (%0,7) hasta göz hastalıkları tarafından takipteydiler.

**Tablo 4.25.** Göz tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                        | Göz tutulumu olanlar(n:54) | Diğer EA tutulum olanlar (n:221) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------|
| ESH median(IQR)        | 25,5 (13,7-41,2)           | 27 (16-36,5)                     | 18 (11-27)            | <0,001   |
| CRP median(IQR)        | 5 (2-10,2)                 | 6 (3-12)                         | 4 (2-9)               | 0,003    |
| DAS 28 ESH median(IQR) | 2,7 (2,2-3,8)              | 2,9 (2,3-3,7)                    | 2,59 (1,9-3,2)        | 0,028    |
| DAS 28 CRP median(IQR) | 2,07 (1,6-2,9)             | 2,3 (1,7-3,1)                    | 2,17 (1,6-2,9)        | 0,183    |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Göz tutulumu olan hastaların, EA tutulumu olmayan hastalara göre akut faz reaktanları ve DAS 28 ESH medyan değerleri daha yüksek olmasına rağmen diğer EA tutulum olan gruba göre medyan değerleri daha düşük saptanmıştır.

ESH, CRP ve DAS 28 ESH açısından üç grup arasında fark vardır ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (ESH için  $p<0,001$ , CRP için  $p=0,003$  ve DAS 28 ESH için  $p=0,028$ ). İkili grup analizinde göz tutulumu olanlar ile diğer EA olan grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.26.** Göz tutulumunda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                        | Göz tutulumu olanlar (n:54) | Diğer EA olanlar (n:221) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| <b>HAQ median(IQR)</b>                 | 0,62 (0,13-1,15)            | 0,63 (0,13-1,5)          | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,167        |
| <b>SF36 FF median(IQR)</b>             | 70 (50-85)                  | 70 (45-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,035</b> |
| <b>SF36 SF median(IQR)</b>             | 62,5 (50-87,5)              | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | 0,125        |
| <b>SF36 FK median(IQR)</b>             | 12,5 (0-100)                | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,139        |
| <b>SF36 EK median(IQR)</b>             | 83,3 (0-100)                | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,925        |
| <b>SF36 Mİ median (IQR)</b>            | 60 (47-73)                  | 68 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,143        |
| <b>SF36 Vitality median (IQR)</b>      | 42,5 (30-65)                | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,044</b> |
| <b>SF36 Ağrı median (IQR)</b>          | 57,1(34,6-78)               | 57,1 (23,4-77,5)         | 57,1 (44,8-89,7)      | 0,117        |
| <b>SF36 GS median (IQR)</b>            | 47,5 (33,7-65)              | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,575        |
| <b>Absenteeism ortalama±SD</b>         | 11,9 ± 15,2                 | 13,8±26,2                | 3,5±15,5              | <b>0,011</b> |
| <b>Presenteeism median(IQR)</b>        | 30 (10-74,5)                | 30 (7,5-70)              | 10 (0-50)             | 0,140        |
| <b>WPL median (IQR)</b>                | 40 (10-53,1)                | 41,5 (7,5-74,6)          | 13,3(0-50)            | 0,075        |
| <b>Activity impairment median(IQR)</b> | 40 (20-50)                  | 40 (10-70)               | 30 (10-60)            | 0,143        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:emosyonel kısıtlılık, Mİ:mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir ( $p<0,005$ ).

HAQ skoru medyan değeri diğer EA tutulum olan grupta 0,63 (IQR:0,13-1,5) idi. Ancak gruplar arası istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. SF 36 fiziksel fonksiyon medyan değeri göz tutulumu olan grupta 70 (IQR:50-85) saptandı ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,035$ ). Göz tutulumu olan grupta SF 36 vitality medyan değeri 42,5 (IQR:30-65) idi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,044$ ). Absenteism ortalaması diğer EA tutulum olan grupta en yüksek bulunmuş olup 13,8±26,2 idi. Gruplar arası bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p=0,011$ ).

**Tablo 4.27.** Göz tutulumuna etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | -                                                              |                                                                     |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 4,1 (2,07-8,11:<0.001)                                         | 11,6 (3,23-42,2:<0.001)                                             |
| ≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 1,5 (0,79-2,85:0.211)                                          | 0,13 (0,03-0,51:0.004)                                              |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 2,02 (1,05-3,88:0.035)                                         |                                                                     |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 3,44 (1,66-7,14:0.001)                                         |                                                                     |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 2,54 (1,1-5,9:0.029)                                           |                                                                     |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 0,59 (0,26-1,34:0.213)                                         |                                                                     |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 0,34 (0,12-0,94:0.039)                                         | 0,22 (0,06-0,75:0.015)                                              |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,71 (0,37-1,35:0.307)                                         |                                                                     |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 4,61 (1,93-11,03:0.001)                                        | 4,06 (1,52-10,8:0.005)                                              |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutulumuna etki ettiği düşünülen faktörler, göz tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Ekstraartiküler sistem olarak göz tutulumunun tek değişkenli analizleri tablo 4.27.'de verilmiştir. Ekstraartiküler göz tutulumuna etki eden faktörler çok değişkenli analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Hastaların ≥55 yaş olması 11,6 (3,23-42,2:<0.001) ve VKİ ≥25 kg/m<sup>2</sup> 4,06(1,52-10,8:0.005) olması RA da göz tutulumu için bağımsız risk faktörleridir. Tanı yaşının ≥45 olması 0,13 (0,03-0,51:0.004) ve biyolojik ajan kullanımı 0,22 (0,06-0,75:0.015) ise göz tutulumu açısından ters yönde bağımsız risk faktörleridir.

#### 4.2.5. Nörolojik tutulum

**Tablo 4.28.** Ekstraartiküler nörolojik tutulumlar

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| <b>Nörolojik tutulum</b> | <b>n:41 (%10,2)</b> |
| Tuzak nöropati           | 14 (%3,5)           |
| Mononöritis multipleks   | -                   |
| Myelopati                | 3 (%0,7)            |
| Periferik nöropati       | 24 (%6)             |

Nörolojik ekstraartiküler tutulum olan 41 (%10,1) hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 14 (%3,5) ünde elektromyografi yapılarak tuzak nöropati saptanmıştır. Kompresif nöropati semptomları tarifleyip elektromyografi sonuçları negatif olan 4 hasta ve semptomları olup ileri inceleme yapılmamış 14 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Servikal myelopati 3 (%0,7) hastada saptanırken elektromyografi pozitif periferik nöropati 24 (%6) hastada görülmüştür. Bir hastada metotreksat ilişkili nöropati görülmüş ancak çalışmaya dahil edilmemiştir.

**Tablo 4.29.** Nörolojik tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                                | Nörolojik tutulum olan hastalar(n:41) | Diğer EA tutulum olanlar (n:231) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri         |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| <b>ESH median (IQR)</b>        | 27 (18,5-34)                          | 26 (15-37)                       | 18 (11-27)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median (IQR)</b>        | 5 (3,5-10)                            | 6 (3-12)                         | 4 (2-9)               | <b>0,006</b>     |
| <b>DAS 28 ESH median (IQR)</b> | 2,9 (2,3-3,9)                         | 2,8 (2,2-3,7)                    | 2,59 (1,9-3,2)        | <b>0,025</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median (IQR)</b> | 2,3 (1,7-3)                           | 2,3 (1,6-3,1)                    | 2,17 (1,6-2,9)        | 0,273            |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA: ekstraartiküler, ESH: Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS: Hastalık aktivite skoru, IQR: çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Nörolojik tutulum olan grupta ESH medyan değeri 27 (IQR:18,5-34) bulunmuş ve bu değer diğer iki gruptan yüksek olup istatistiksel olarak da fark anlamlıdır (p<0,001). CRP medyan diğer EA tutulum olan grupta 6 (IQR:3-12) dir ve gruplar arası bu fark anlamlıdır (p=0,006). DAS 28 ESH nörolojik tutulum olan grupta medyan değeri 2,9 (IQR:2,3-3,9) olup fark gruplar arası anlamlıdır (p=0,025).

**Tablo 4.30.** Nörolojik tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                         | Nörolojik tutulum olanlar (n:41) | Diğer EA olanlar (n:234) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| <b>HAQ median (IQR)</b>                 | 0,88 (0,13-1,50)                 | 0,63 (0,13-1,4)          | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,164        |
| <b>SF36 FF median (IQR)</b>             | 65 (50-87,5)                     | 70 (45-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,034</b> |
| <b>SF36 SF median (IQR)</b>             | 75 (62,5-100)                    | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | 0,137        |
| <b>SF36 FK median (IQR)</b>             | 0 (0-100)                        | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,064        |
| <b>SF36 EK median (IQR)</b>             | 66,6 (0-100)                     | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,786        |
| <b>SF36 Mİ median (IQR)</b>             | 64 (48-75)                       | 64 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,351        |
| <b>SF36 Vitality median (IQR)</b>       | 45 (30-60)                       | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,028</b> |
| <b>SF36 Ağrı median (IQR)</b>           | 57,1(28,5-67,3)                  | 57,1 (24,4-79,5)         | 57,1 (44,8-89,7)      | 0,082        |
| <b>SF36 GS median (IQR)</b>             | 47,5 (30-70)                     | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,555        |
| <b>Absenteeism, ortalama±SD</b>         | 8,3 ± 14,4                       | 13,8±25,2                | 3,5±15,5              | <b>0,013</b> |
| <b>Presenteesism, ortalama±SD</b>       | 83,3 ±5,7                        | 33,2±29,1                | 10 (0-50)             | <b>0,012</b> |
| <b>WPL ortalama±SD</b>                  | 84,1 ±7,2                        | 37,7±32,3                | 13,3(0-50)            | <b>0,008</b> |
| <b>Activity impairment median (IQR)</b> | 40 (25-70)                       | 40 (10-60)               | 30 (10-60)            | 0,118        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA: ekstraartiküler, HAQ: sağlık değerlendirme anketi, SF 36: kısa form 36, FF: fiziksel fonksiyon, SF: sosyal fonksiyon, FK: fiziksel kısıtlılık, EK: emosyonel kısıtlılık, Mİ: mental iyilik, Vitality: enerji/yorgunluk, GS: genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR: çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

HAQ medyan değeri nörolojik tutulum olan grupta daha yüksek bulunmuştur ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Nörolojik tutulum olan grupta SF 36 fiziksel fonksiyon medyan değeri 65 (IQR:50-87,5) saptanmıştır ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,034). SF 36 vitality nörolojik tutulum grubunda medyan değeri 45 (IQR:30-60) olup fark anlamlıdır (p=0,028). Absenteeism diğer EA grubunda ortalama 13,8±25,2 bulunmuştur ve gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,013). Presenteesism ve work productivity loss ortalamaları nörolojik tutulum grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak gruplar arası fark anlamlıdır. Yapılan ikili grup istatistiklerinde presenteesism açısından nörolojik tutulum olan grup ile diğer EA tutulumu olan grup arası istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p:0.014).

**Tablo 4.31.** Nörolojik tutulumla etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic<br>regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 1,85 (0,66-5,19:0.240)                                         |                                                                     |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 5,14 (2,35-11,2:<0.001)                                        | 4,5 (1,9-10,3:<0.001)                                               |
| ≥45 tam yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                         | 2,18 (1,06-4,48:0.034)                                         |                                                                     |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 1,13 (0,56-2,29:0.728)                                         |                                                                     |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 2,68 (1,23-5,81:0.012)                                         |                                                                     |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,37 (0,61-3,07:0.440)                                         |                                                                     |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 0,83 (0,36-1,93:0.674)                                         |                                                                     |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 0,71 (0,32-1,57:0.406)                                         |                                                                     |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,51 (0,25-1,06:0.074)                                         |                                                                     |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 6,14 (2,06-18,35:0.001)                                        | 4,9 (1,6-15,3:0.005)                                                |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutulumla etki ettiği düşünülen faktörler, nörolojik tutulumla olan grupla EA tutulumla olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Ekstraartiküler nörolojik tutulumlara ait tek değişkenli analizler tablo 4.31.'de verilmiştir. Nörolojik tutulumla etki eden faktörler çok değişkenli analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Hasta yaşının ≥55 olması 4,5 (1,9-10,3:<0.001) ve VKİ ≥25 kg/m<sup>2</sup> olması 4,9 (1,6-15,3:0.005) romatoid artritte ekstraartiküler nörolojik tutulum açısından bağımsız risk faktörleridir.

#### 4.2.6. Kardiyak tutulum

**Tablo 4.32.** Ekstraartiküler kardiyak tutulumlar

| Kardiyak tutulum        | n:43 (%10,6) |
|-------------------------|--------------|
| Koroner arter hastalığı | 15 (%3,7)    |
| Perikardiyal effüzyon   | 3 (%0,7)     |
| Kalp kapak hastalığı    | 16 (%4)      |
| Sağ kalp yetmezliği     | 3 (%0,7)     |
| İletim defektleri       | 10 (%2,5)    |
| Kardiyomyopati          | -            |

Hastaların ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve elektrokardiyografi bulguları değerlendirildi. Tüm hastaların 43 (%10,6) ünde kardiyak tutulum saptandı. Bu tutulumlar içinde en sık 15 (%3,7) hastada görülen koroner arter

hastalığıydı. Perikardiyal effüzyon 3 (%0,7) hastada saptanmış ve bu hastalarda ek kardiyak tutulum görülmemiştir. Perikardit kliniği hiçbir hastada gelişmemiştir. 16(%4) hastada kalp kapak hastalığı vardı ve kapak hastalığı olan hastaların üçünde ek kardiyak patoloji saptandı. İletim defekti 10 (%2,5) hastada görüldü. Bu hastaların birinde koroner arter hastalığı, diğerinde sağ kalp yetmezliği vardı. Sağ kalp yetmezliği olan diğer iki hastada EA tutulumlarından UIP bulunmaktaydı. Sağ kalp yetmezliğinin UIP ilişkili olduğu düşünüldü.

**Tablo 4.33.** Kardiyak tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | Kardiyak tutulum olan hastalar(n:42) | Diğer EA tutulum olanlar (n:230) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri         |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 24 (15,5-37,5)                       | 26,5 (15-37)                     | 18 (11-27)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 7 (2,7-15,5)                         | 5 (3-12)                         | 4 (2-9)               | <b>0,006</b>     |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 2,9 (2,1-3,7)                        | 2,8 (2,2-3,7)                    | 2,59 (1,9-3,2)        | <b>0,033</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,3 (1,7-2,8)                        | 2,3 (1,6-3,1)                    | 2,17 (1,6-2,9)        | 0,281            |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

ESH medyan değeri diğer EA tutulum olan grupta 26,5 (IQR:15-37) saptandı ve gruplar arası fark vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). CRP medyan değeri en yüksek kardiyak tutulum olan gruptaydı ve değeri 7 (IQR:2,7-15,5) idi. Üç grup arası fark vardı ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı (p=0,006). DAS 28 ESH medyan değeri 2,9 (IQR:2,1-3,7) ile en yüksek kardiyak tutulum olan gruptaydı. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (P=0,033).

**Tablo 4.34.** Kardiyak tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                 | EA Kardiyak tutulum (n:43) | Diğer EA olanlar (n:232) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| HAQ median(IQR)                 | 0,75 (0,13-1,75)           | 0,63 (0,13-1,4)          | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,093        |
| SF36 FF median(IQR)             | 60 (35-85)                 | 75 (50-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,007</b> |
| SF36 SF median(IQR)             | 75 (37,5-100)              | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | 0,167        |
| SF36 FK median(IQR)             | 0 (0-100)                  | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,109        |
| SF36 EK median(IQR)             | 66,6 (0-100)               | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,953        |
| SF36 Mİ median (IQR)            | 64 (48-80)                 | 64 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,457        |
| SF36 Vitality median (IQR)      | 50 (25-70)                 | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,030</b> |
| SF36 Ağrı median (IQR)          | 46,9 (22,4-89,7)           | 57,1 (32,6-77,5)         | 57,1 (44,8-89,7)      | 0,133        |
| SF36 GS median (IQR)            | 50 (25-70)                 | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,560        |
| Absenteeism ortalama±SD         | 7 ± 14,9                   | 14,6±25,9                | 3,5±15,5              | <b>0,011</b> |
| Presenteeism median(IQR)        | 50 (0-50)                  | 30 (10-70)               | 10 (0-50)             | 0,170        |
| WPL median (IQR)                | 50 (0-63,6)                | 40 (10-72,1)             | 13,3(0-50)            | 0,077        |
| Activity impairment median(IQR) | 40 (20-70)                 | 40 (10-60)               | 30 (10-60)            | 0,112        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:emosyonel kısıtlılık, Mİ:mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

HAQ skoru medyan değeri en yüksek kardiyak tutulum olan grupta olup 0,75 (IQR:0.13-1,75) idi. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. SF 36 fiziksel fonksiyon ölçeğinin kardiyak tutulum olan grupta medyan değeri 60 (IQR:35-85) olup en düşük gruptur ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007). SF 36 vitality gruplar arası farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,030). WPAI:GH ölçeklerinden sadece absenteeism için gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,011).

**Tablo 4.35.** Kardiyak tutulumu etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 0,59 (0,27-1,29:0.191)                                      |                                                                  |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 7,12 (3,13-16,1:<0.001)                                     | 4,48 (1,86-10,79:0.001)                                          |
| ≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 2,35 (1,15-4,80:0.018)                                      |                                                                  |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 2,00 (0,98-4,08:0.054)                                      |                                                                  |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 7,48 (2,7-20,2:<0.001)                                      | 3,9 (1,34-11,36:0.012)                                           |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,93 (0,82-4,56:0.129)                                      |                                                                  |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 1,59 (0,75-3,34:0.222)                                      |                                                                  |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 1,16 (0,52-2,58:0.714)                                      |                                                                  |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,3 (0,14-0,66:0.003)                                       | 0,41 (0,18-0,96:0.042)                                           |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 1,45 (0,7-3,02:0.313)                                       |                                                                  |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutuluma etki ettiği düşünülen faktörler, kardiyak tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Ekstraartiküler kardiyak tutulumlara ait tek değişkenli analizler tablo 4.35.'te verilmiştir. Kardiyak tutuluma etki eden faktörler çok değişkenli analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Hasta yaşının  $\geq 55$  olması 4,48 (1,86-10,79:0.001) ve ek hastalık bulunması 3,9 (1,34-11,36:0.012) romatoid artritte ekstraartiküler kardiyak tutulum açısından bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Metotreksat kullanımının 0,41 (0,18-0,96:0.042) negatif yönde risk faktörü olduğu görülmüştür.

#### 4.2.7. Hematolojik tutulum

**Tablo 4.36.** Ekstraartiküler hematolojik tutulumlar

| <b>Hematolojik tutulum</b>     | <b>n:128 (%31,8)</b> |
|--------------------------------|----------------------|
| <b>Kronik hastalık anemisi</b> | 60 (%14,9)           |
| <b>Trombositoz</b>             | 36 (%9)              |
| <b>Lökopeni</b>                | 11 (%2,7)            |
| <b>Lenfopeni</b>               | 37 (%9,2)            |
| <b>Lenfadenopati</b>           | 7 (1,7)              |
| <b>Felty sendromu</b>          | -                    |
| <b>Lenfoma</b>                 | 1 (%0,2)             |
| <b>Lösemi</b>                  | 1 (%0,2)             |

Ekstraartiküler hematolojik tutulum toplam 128 (%31,8) hastada tespit edilmiştir. Bu tutulumlar içinde en sık görülen 60 (%14,9) hastada bulunan kronik hastalık anemisidir. Çalışmada toplam 110 hastada anemi varlığı tespit edildi. Ancak kalan 50 hastanın etyolojisinde demir eksikliği, talasemi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği rol oynadığından EA tutulum olarak değerlendirilmedi. Trombositoz saptanan 36 (%9) hastanın dokuzunda eş zamanlı kronik hastalık anemisi varlığı görüldü. Lökopeni 11(%2,7) hastada, lenfopeni 37(%9,2) hastada

bulunmuştur. Bu hastalarda splenomegali tespit edilmemiştir. Lenfadenopati saptanan 7(%1,7) hastanın sadece birinde ek kronik hastalık anemisi mevcuttur. Lenfoma ve lösemi birer hastada görülmüş olup remisyonda izlenmektedirler. Çalışmada Felty sendromu olan hastaya rastlanmamıştır.

**Tablo 4.37.** Hematolojik tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | <b>Hematolojik EA olan hastalar(n:128)</b> | <b>Diğer EA tutulum olanlar (n:144)</b> | <b>EA olmayanlar (n:127)</b> | <b>p değeri</b>  |
|-------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 32 (18-44)                                 | 23 (14-33)                              | 18 (11-27)                   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 6 (3-17)                                   | 5 (3-11)                                | 4 (2-9)                      | <b>0,002</b>     |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 3,1 (2,4-3,9)                              | 2,6 (2-3,6)                             | 2,59 (1,9-3,2)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,4 (1,8-3,3)                              | 2,1 (1,6-3)                             | 2,17 (1,6-2,9)               | <b>0,023</b>     |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık, not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Hematolojik tutulum olan grubun ESH, CRP ve DAS 28 medyan değerleri, diğer EA olan ve EA olmayan gruplara göre daha yüksektir. ESH ve DAS 28 ESH için gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). CRP medyan değeri hematolojik tutulum olan grupta 6 (IQR:3-17) olup ve fark gruplar arası anlamlıdır (p=0,002). DAS 28 CRP medyanı hematolojik tutulum olan grupta 2,4 (IQR:1,8-3,3) ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,023). Grupların ikili incelenmesinde DAS 28 ESH düzeyi açısından hematolojik tutulum olan grupla diğer EA olan grup arasında da istatistiksel olarak fark vardır (p=0,002). Yine ikili incelemede bu iki grup arasında ESH düzeyi açısından fark saptanmıştır (p<0,001).

**Tablo 4.38.** Hematolojik tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                        | EA hematolojik tutulum (n:128) | Diğer EA olanlar (n:147) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| <b>HAQ median(IQR)</b>                 | 0,75 (0.25-1,5)                | 0,5 (0-1,4)              | 0,5 (0,13-1,13)       | <b>0,014</b> |
| <b>SF36 FF median(IQR)</b>             | 70 (36,2-85)                   | 75 (50-90)               | 75 (55-95)            | <b>0,004</b> |
| <b>SF36 SF median(IQR)</b>             | 62,5 (40,6-87,5)               | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | <b>0,035</b> |
| <b>SF36 FK median(IQR)</b>             | 0 (0-100)                      | 50 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,114        |
| <b>SF36 EK median(IQR)</b>             | 66,6 (0-100)                   | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,360        |
| <b>SF36 Mİ median (IQR)</b>            | 64 (52-76)                     | 68 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,065        |
| <b>SF36 Vitality median (IQR)</b>      | 50 (25-65)                     | 50 (33,7-70)             | 60 (40-70)            | <b>0,021</b> |
| <b>SF36 Ağrı median (IQR)</b>          | 55,1 (22,4-77,5)               | 57,1 (34,6-89,7)         | 57,1 (44,8-89,7)      | <b>0,015</b> |
| <b>SF36 GS median (IQR)</b>            | 45 (25-65)                     | 55 (35-70)               | 50 (35-70)            | 0,061        |
| <b>Absenteeism ortalama±SD</b>         | 17,7 ± 31,1                    | 8,8±14,2                 | 3,5±15,5              | <b>0,011</b> |
| <b>Presenteeism median(IQR)</b>        | 35 (10-80)                     | 30 (0-50)                | 10 (0-50)             | 0,092        |
| <b>WPL median (IQR)</b>                | 45 (10-83,1)                   | 40 (0-60)                | 13,3(0-50)            | <b>0,046</b> |
| <b>Activity impairment median(IQR)</b> | 40 (20-80)                     | 40 (10-60)               | 30 (10-60)            | <b>0,013</b> |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:emosyonel kısıtlılık, Mİ:mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık, not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Çalışmada incelenen sekiz sistemde HAQ açısından gruplar arası istatistiksel açıdan fark sadece hematolojik tutulumda görülmüştür (p=0,014). SF 36 fiziksel fonksiyon medyan değeri en düşük hematolojik tutulum olan gruptadır 70 (IQR:36,2-85) ve gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,004). SF 36 sosyal fonksiyon medyan değeri hematolojik tutulum olan grupta 62,5 (IQR:40,6-87,5) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035). SF 36 vitality ve ağrı içinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0,021 ve p=0,015). Gruplar arası WPAI:GH ölçekleri arasında presenteeism dışında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Ayrıca ikili grup analizlerinde hematolojik tutulum olanlar ile diğer EA tutulumu olanlar arasında sadece work productivity loss açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p=0,017).

**Tablo 4.39.** Hematolojik tutuluma etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic regresyon analizi<br>Crude OR(%95 GA;p) | Multivariate Logistic regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 1,11 (0,6-2,07:0.729)                                       |                                                                  |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 2,66 (1,6-4,43:<0.001)                                      | 2,5 (1,49-4,2:0.001)                                             |
| ≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 1,79 (1,09-2,94:0.021)                                      |                                                                  |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref:<7.5                           | 1,63 (0,99-2,67:0.053)                                      |                                                                  |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 1,94 (1,17-3,22:0.010)                                      |                                                                  |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,44 (0,83-2,52:0.192)                                      |                                                                  |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 2,23 (1,31-3,8:0.003)                                       | 2,02 (1,16-3,49:0.012)                                           |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 1,71 (0,98-2,97:0.058)                                      |                                                                  |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,74 (0,45-1,21:0.235)                                      |                                                                  |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 1,42 (0,85-2,37:0.178)                                      |                                                                  |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutuluma etki ettiği düşünülen faktörler, hematolojik tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerlendirilmiştir. Ekstraartiküler hematolojik tutulumlara ait tek değişkenli analizler tablo 4.39.'da verilmiştir. Hematolojik tutuluma etki eden faktörler çok değişkenli analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Hasta yaşının 55 ve üzeri olması 2,5 (1,49-4,2:0.001) ile sekel eklem varlığının 2,02 (1,16-3,49:0.012) romatoid artritte ekstraartiküler hematolojik tutulum açısından bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir.

#### 4.2.8. Böbrek tutulumu

**Tablo 4.40.** Ekstraartiküler renal sistem tutulumları

| Renal tutulum                | n:11 (%2,7) |
|------------------------------|-------------|
| Nefrotik sendrom             | 4 (%1)      |
| Glomerulonefrit              | 3 (%0,7)    |
| Tübülointerstisyel nefrit    | -           |
| Kriyoglobulinemi             | -           |
| İlaç ilişkili nefrotoksisite | 2 (%0,5)    |
| Amiloidozis                  | 3 (%0,7)    |

Ekstraartiküler tutulum olarak böbrek patolojileri toplam 11 (%2,7) hastada tespit edilmiştir. En sık gözlenen durum nefrotik sendrom olup 4 (%1) hastada

bulunmuştur. Glomerulonefrit 3 (%0,7), ilaç ilişkili nefrotoksisite 2 (%0,5) ve sekonder amiloidozis 3 (%0,7) hastada görülmüştür. Çalışmadaki 3 hastada muhtemel tübülointerstisyel nefrit varlığı düşünülmüş ancak patolojik tanıları olmadığı için EA tutulum olarak dahil edilmemişlerdir.

**Tablo 4.41.** Renal tutulumu olan hastalarda DAS 28 ve AFR

|                               | Renal EA olan hastalar(n:11) | Diğer EA tutulum olanlar (n:261) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri         |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| <b>ESH median(IQR)</b>        | 36 (24-46)                   | 25,5 (15-37)                     | 18 (11-27)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP median(IQR)</b>        | 21 (7-24)                    | 5 (3-11,5)                       | 4 (2-9)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>DAS 28 ESH median(IQR)</b> | 2,7 (2,6-3,9)                | 2,8 (2,2-3,7)                    | 2,59 (1,9-3,2)        | <b>0,024</b>     |
| <b>DAS 28 CRP median(IQR)</b> | 2,5 (2,1-3,1)                | 2,2 (1,6-3,1)                    | 2,17 (1,6-2,9)        | 0,166            |

Not:Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, ESH:Eritosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, DAS :Hastalık aktivite skoru, IQR:çeyrekler arası aralık, not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

EA tutulum olarak böbrek patolojileri olan grubun ESH ve CRP medyan değerleri diğer iki gruba göre yüksek saptanmış olup farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Diğer EA tutulum olan grupta DAS 28 ESH medyan değeri 2,8 (IQR:2,2-3,7) idi ve gruplar arası fark anlamlı saptandı (p=0,024). Ayrıca gruplar ikili olarak incelenmiş ve renal tutulum olan grup ile diğer EA tutulum olan grup arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0,015).

**Tablo 4.42.** Renal tutulumda hastalık aktivitesi ve üretkenlik

|                                 | EA renal tutulum (n:11) | Diğer EA olanlar (n:264) | EA olmayanlar (n:127) | p değeri     |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| HAQ median(IQR)                 | 0,88 (0-2,5)            | 0,62 (0,13-1,4)          | 0,5 (0,13-1,13)       | 0,089        |
| SF36 FF median(IQR)             | 60 (0-95)               | 70 (46,2-90)             | 75 (55-95)            | <b>0,022</b> |
| SF36 SF median(IQR)             | 75 (12,5-100)           | 75 (50-100)              | 75 (62,5-100)         | 0,153        |
| SF36 FK median(IQR)             | 0 (0-100)               | 25 (0-100)               | 75 (0-100)            | 0,173        |
| SF36 EK median(IQR)             | 100 (0-100)             | 100 (0-100)              | 100 (0-100)           | 0,970        |
| SF36 Mİ median (IQR)            | 68 (60-80)              | 64 (52-80)               | 68 (52-80)            | 0,332        |
| SF36 Vitality median (IQR)      | 50 (15-65)              | 50 (30-70)               | 60 (40-70)            | <b>0,035</b> |
| SF36 Ağrı median (IQR)          | 44,8 (10,2-67,3)        | 57,1 (32,6-79)           | 57,1 (44,8-89,7)      | <b>0,040</b> |
| SF36 GS median (IQR)            | 40 (15-55)              | 50 (30-70)               | 50 (35-70)            | 0,177        |
| Absenteeism median(IQR)         | 0 (0-0)                 | 0 (0-21,2)               | 0 (0-0)               | <b>0,009</b> |
| Presenteeism median(IQR)        | 20 (20-20)              | 30 (7,5-62,5)            | 10 (0-50)             | 0,164        |
| WPL median (IQR)                | 20 (20-20)              | 41,5 (7,5-70)            | 13,3(0-50)            | 0,075        |
| Activity impairment median(IQR) | 40 (0-90)               | 40 (20-60)               | 30 (10-60)            | 0,221        |

Not: Kruskal Wallis uygulanmıştır. EA:Ekstraartiküler, HAQ:sağlık değerlendirme anketi, SF 36:kısa form 36, FF:fiziksel fonksiyon, SF:sosyal fonksiyon, FK:fiziksel kısıtlılık, EK:emosyonel kısıtlılık, Mİ:mental iyilik, Vitality:enerji/yorgunluk, GS:genel sağlık, WPL: work productivity loss, IQR:çeyrekler arası aralık, not: istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renk ile gösterilmiştir (p<0,005).

Renal tutulum olan grupta SF 36 fiziksel fonksiyon medyan değeri 60 (IQR:0-95) idi ve gruplar arası istatistiksel olarak fark vardı (p=0,022). SF 36 vitality ve ağrı ölçeği açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,035 ve p=0,040). Absenteeism medyan değeri gruplar arası aynı olsa da fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009).

**Tablo 4.43.** Renal tutulumu etkili faktörlerin Logistic regresyon analizi

|                                                                  | Univariate Logistic regresyon analizi<br>Crude OR (%95 GA;p) | Multivariate Logistic regresyon analizi<br>Adjusted OR(%95 GA;p) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet n(%) ref:erkek hasta                                    | 0,3 (0,87-1,09;0.068)                                        | 0,21 (0,05-0,9;0.036)                                            |
| 55 yaş üstü hasta sayısı n(%) ref:<55                            | 5,03 (1,27-19,92;0.021)                                      | 7,8 (1,59-38,6;0.011)                                            |
| ≥45 tanı yaşı olan hasta n(%) ref:<45 yaş                        | 1,16 (0,33-4,01;0.811)                                       |                                                                  |
| ≥7.5 yıl süre olan hasta n(%) ref<7.5                            | 3,17 (0,8-12,51;0.099)                                       | 4,57(0,99-20,91;0.050)                                           |
| Ek hastalık n(%) ref:ek hastalık olmaması                        | 1,72 (0,48-6,17;0.404)                                       |                                                                  |
| Seroloji n(%) ref:seronegatif                                    | 1,18 (0,29-4,69;0.812)                                       |                                                                  |
| Sekel eklem olan n(%) ref:sekel yok                              | 3,56 (1,01-12,46;0.047)                                      |                                                                  |
| Biyolojik kullanımı n(%) ref:almayan hasta                       | 1,93 (0,52-7,06;0.320)                                       |                                                                  |
| Mtx kullanımı n(%) ref:mtx kullanmayan                           | 0,51 (0,14-1,83;0.304)                                       |                                                                  |
| VKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> hasta n(%) ref:VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 0,58 (0,17-2,02;0.397)                                       |                                                                  |

OR:odds ratio, GA:güven aralığı, ref:referans, Mtx:metotreksat, VKİ:vücut kitle indeksi, Univariate:tek değişken, Multivariate:çok değişken, Crude:kaba, Adjusted:düzeltilmiş

Daha önce EA tutuluma etki ettiği düşünölen faktörler, renal tutulumu olan grupla EA tutulumu olmayan grup arasında değerdendirilmiştir. Ekstraartiküler renal tutulumlara ait tek değışkenli analizler tablo 4.43.'te verilmiştir. Renal tutuluma etki eden faktörler çok değışkenli analiz yapılarak değerdendirilmiştir. Hasta yaşıının 55 ve üzeri olması 7,8 (1,59-38,6:0.011) ile hastalık süresinin 7,5 yıl ve üzeri olması 4,57 (0,99-20,91:0.050) romatoid artritte ekstraartiküler renal tutulum açısından bağımsız risk faktörüdür. Kadın cinsiyet 0,21 (0,05-0,9:0.036) ile ters yönde ilişki saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Romatoid artritte ekstraartiküler bulgularla ilgili daha önceki çalışmalar genelde belirli bir sistem ya da tutulum şekli ile sınırlı kalmıştır. Çalışmalar arası farklar ve ekstraartiküler bulgularla ilgili standart oluşmaması nedeniyle de karşılaştırılabilirlik sağlanamamıştır. Bu eksiklikler düşünülerek planladığımız bu çalışmada; romatoid artrit hastalarının tüm sistemlerle ilgili ekstraartiküler bulgularını tespit etmeyi, bulguların sıklığını ortaya koymayı, tutulan sistemlerin hastaya olan etki düzeylerinin farklarını ve altta yatan risk faktörlerini değerlendirmeyi, yine bu bulguların hastalık aktivitesi, klinik parametreler ve tedavi stratejileriyle olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Tüm bunlar düşünüldüğünde çalışmamız literatürde tek olma özelliğini taşımaktadır.

Romatoid artrit, ilerleyici poliartrit ve ekstraartiküler organ tutulumlarıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA da ekstraartiküler tutulumların tanısı bu bulgu ve semptomların diğer sebeplerinin ekartasyonuna dayanır. 402 hastada yapılan bu çalışmada toplam 275 (%68) kişide en az bir ekstraartiküler bulgu saptandı. Daha önceki çalışmalarda bu oran %40 civarında olsa da tüm sistemlerdeki tutulumların dahil edilmemesi ve EA tutulum kriterlerinin belirlenmemiş olması nedeniyle tarafımızca bu farkın ortaya çıktığı düşünülmektedir (60).

Kadın hasta sayısı 325 (%80,8) ve kadın:erkek oranı neredeyse 4:1 di. Bu oran ekstraartiküler tutulum olan grupla olmayan grup arasında benzerdi. Seropozitif hasta sayısı 307 (%76,4) olup tutulum olan grupta 219(%79,6), tutulum olmayan grupta 88 (%69,3) idi ve bu sonuçların literatürle uyumlu olduğu görüldü(26). Yine hastaların yaş ortalaması (57,91±12,32) ve tanı aldıkları yaş

(47,10±14,47) EA tutulum olan grupta daha yüksek, hastalık süreleri (10,80±9,37 yıl) daha uzundu.

Ekstraartiküler tutulum olan grupta 188 (%68,4), tutulum olmayan grupta 64 (%50,4) kişide eş zamanlı kronik hastalık öyküsü vardı. Bu farkın RA hastalarında ekstraartiküler tutulumu katkı sağladığını düşünüyoruz. Sigara içmenin yapılan çalışmalarda ekstraartiküler tutulumu %50 arttırdığını biliyoruz (129). Çalışmamızda hiç sigaraya maruz kalmamış hasta sayısı EA tutulum olan grupta 122 (%44,4) iken EA tutulum olmayan grupta 60 (%47,6) idi.

Fazla kilolu ve obez hastaların değerlendirildiği çalışmalarda artan VKİ ile hastalık aktivitesinin arttığı ve bu hastalarda ilerleyici eklem hasarının erken görüldüğü bildirilmiştir(130). Hastalar vücut kitle indeksine göre 25 kg/m<sup>2</sup>, normal ve fazla kilolu sınırı, baz alınarak iki gruba ayrılmıştır. EA tutulum olan grupta VKİ ≥25 kg/m<sup>2</sup> olan hasta sayısı 191 (%70,5) iken EA tutulum olmayan grupta 74 (%58,7) idi ve fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bu nedenle fazla kilolu ya da obez olmanın EA tutulumu katkı sağladığını düşünüyoruz.

Ekstraartiküler tutulum olan grupta ileri yaş, artan hastalık süresi ve sistemik komorbiditeler nedeniyle eklem protez ameliyatı olan hasta sayısının 45 (%16,4), protez dışı eklem ameliyatı olan hasta sayısının 27 (%9,8) ve tanı sonrası kırık öyküsü olan hasta sayısının 24 (%8,7) olduğu ve EA tutulumu olmayan gruba göre daha sık görüldükleri tespit edilmiştir.

EA tutulum olan grupta hipertansiyon 103 (%37,5) hastada ve hiperlipidemi 25 (%9,1) hastada görülmüş ve EA olmayan grupla fark anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda RA da bu iki hastalığın sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak RA hastalarında görülen eklem şişliği, hassasiyeti ve kalıcı hasarı sonrası azalan fiziksel kapasite düşünülmüştür. Azalan fiziksel

kapasite, obezite ve hiperlipidemi gelişimini tetikler. Yine bu hastalarda non steroid antiinflatuar ilaçlar, steroid, leflunomid, siklosporin kullanımı riski artırır. Metotreksat ve biyolojik ajan kullanımıyla hipertansiyon arasındaki ilişki konvansiyonel DMARD lar kadar net değildir, hatta bu hastalarda hipertansiyon insidansının azalacağını gösteren çalışmalar da vardır (131-134). Sonuç olarak çalışmamızdaki bu farkın EA tutulum olan grubun fiziksel kapasitesinin daha düşük olması, leflunomid ile steroid kullanımının daha fazla olması ve metotreksat kullanımının bu grupta daha az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmada RF ve ACPA dışında takiplerde hastalardan istenen ANA IFA, ANCA IFA ve ENA profili düzeyleri incelendi. ANA IFA pozitif hastalarda daha önceki çalışmalarda romatoid nodül sıklığının arttığı gösterilmiştir(6). Çalışmamızda benzer şekilde romatoid nodülü olan 34 hastanın 19 unda ANA IFA pozitifliği görüldü. Bunun dışında keratokonjunktivitis sicca ve lökopeni ile de ANA IFA pozitifliği arasında ilişki olduğu gözlemlendi. İlginç bir şekilde ANA IFA negatif hastalarda osteoporoz görülme sıklığı daha fazlaydı. ANCA IFA, ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda ve sistemler arasında değerlendirildi, anlamlı fark saptanmadı. Yine ENA profilinde pozitif antikor saptanan hastalarda lenfopeni daha fazla görülürken keratokonjunktivitis sicca görülme sıklığı açısından ilişki saptanmadı.

Hastaların VAS, yorgunluk ve PaGA düzeyleri 0-10 arası puanlama ile değerlendirilmiştir. Ve bu üç parametrede de EA tutulum olan grupta hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu ve hastaların bu etkilenimi ölçeklere doğru orantılı olarak yansıttığı görülmüştür. VAS ortalaması EA tutulum olan grupta  $4,70 \pm 3,17$ , EA olmayan grupta  $4,38 \pm 2,92$  ve yorgunluk ortalaması EA tutulum olan grupta  $4,82 \pm 3,03$ , olmayan grupta  $4,55 \pm 2,68$  bulunmuştur. Daha önce RA

hastalarında yapılan bir çalışmada VAS ortalama  $4,70 \pm 2,79$  ve yorgunluk ortalama  $4,90 \pm 2,69$  tespit edilmiştir(135). EA tutulum olan grup sonuçları bu çalışmayla benzer olup EA tutulum olmayan grup değerleri çalışmamızda daha düşük bulunmuştur.

HAQ ortalaması EA tutulum olan grupta  $0,82 \pm 0,76$  iken tutulum olmayan grupta  $0,63 \pm 0,57$  saptanmıştır. 50 hastada EA saptanan bir çalışmayla sonuçlar benzer bulunmuştur (136). Bununla birlikte vaskülitik ekstraartiküler tutulumların değerlendirildiği bir başka çalışmada HAQ ortalamasının  $1,25 \pm 0,65$  olduğu gözlemlenmiştir(37). Söz konusu bu çalışmada EA tutulumlarının nispeten ağır seyretmesi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, 40 hasta, nedeniyle HAQ ortalamasının daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

EA tutulum olan grup ile EA tutulum olmayan grup arasında şiş eklem olan hasta sayısı ve hassas eklem olan hasta sayılarının yüzdeleri (%) birbirlerine yakın bulunmuştur. EA tutulum olan grupta şiş eklem sayısı ortalama  $3.17 \pm 3.29$  EA tutulum olmayan grupta şiş eklem sayısı ortalama  $2.73 \pm 2.42$  dir. Hassas eklem ortalamaları ise EA tutulum olan grupta  $5.38 \pm 6.14$ , EA tutulum olmayan grupta  $5.37 \pm 7.31$  dir. İki grup arasındaki fark şiş eklemler açısından daha belirgindir. Bu durum 5 yıl boyunca izlenen ekstraartiküler bulguların araştırıldığı bir çalışmada da benzer bulunmuştur(137). Son olarak bu iki grup sekel eklem varlığı açısından değerlendirildi. EA tutulum olan grupta 104 (%37,8) kişide, EA tutulum olmayan 32 (%25,2) kişide sekel eklem saptandı. Ortalama sayıları ise EA tutulum olan grupta  $7,02 \pm 8.29$ , diğer grupta  $2.56 \pm 2.19$  idi. Bu durum sekel eklem varlığının ekstraartiküler tutulum açısından prediktör faktör olabileceğini göstermektedir.

Akut faz reaktanları ve DAS 28 değerleri, EA tutulum olan grupta daha yüksek bulunmuştur. EA tutulum olan grupta ESH ortalaması  $29,40 \pm 18,9$ , CRP ortalaması  $13,68 \pm 23,85$  ve DAS 28 ESH ortalaması  $3,02 \pm 1,06$  dır. ESH ve CRP düzeyleri diğer çalışmalardan yüksek olsa da DAS 28 açısından sonuçlar benzerdir (136, 137).

SF 36 nın sekiz alt ölçeği düşünüldüğünde EA tutulum olan grupta bütün sonuçlar EA tutulum olmayan gruba göre düşük bulunmuştur. Bu durum EA tutulum olan hastaların fiziksel, sosyal ve mental açıdan daha çok etkilendiğini gösterir. Özellikle bu fark fiziksel fonksiyon ( $65,67 \pm 27,82$ ), vitality ( $48,97 \pm 23,66$ ) ve ağrı ( $54,03 \pm 30,33$ ) ölçeklerinde daha belirgindir. SF 36 ve RA ekstraartiküler tutulumların birlikte değerlendirildiği çalışma literatürde oldukça azdır. Daha önce 150 hastanın değerlendirilip 50 hastada EA tutulum olduğu düşünülen çalışmayla kıyasladığımızda tüm kategorilerde çalışmamızda SF 36 değerleri daha düşük bulunmuştur (136). Bu durumun EA tutulumların tarafımızca daha geniş kapsamlı değerlendirilmesinden ve hasta sayısının çalışmamızda daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

EA tutulum olan hastalarda çalışan hasta sayısı 44 (%16) olup EA tutulum olmayan grupta bu sayı 45(%35,4) tir. WPAI:GH nin 4 ölçeği iki grup arasında değerlendirilmiştir. EA tutulum olan grupta; absenteeism, sağlık nedeniyle kaçırılan çalışma zamanının yüzdesi, ortalama  $13,42 \pm 24,54$ , presenteeism, sağlık nedeniyle etkilenen iş üretkenliği yüzdesi, ortalama  $36,74 \pm 30,91$ , activity impairment, aktivite etkilenim yüzdesi, ortalama  $41,41 \pm 29,94$  ve work productivity loss, iş üretkenliği kaybı, ortalama  $41 \pm 33,39$ 'du. Sonuç olarak çalışmamızda EA tutulum olan grupta hastaların muhtemelen sekel ve ek

komorbiteler nedeniyle daha az çalıştığını, çalışan hastaların ise çalışma saatlerinin düştüğünü ve iş verimlerinin daha az olduğunu tespit ettik.

Hastaların aldıkları tedavi incelendiğinde EA tutulum olan grupta prednizolon/metilprednizolon kullanımının daha fazla olduğu görüldü. EA tutulum olan grupta toplam 180 (%65,5) hasta ve EA tutulum olmayan grupta 73 (%57,5) hasta vardı. Bunun sebebinin muhtemelen artan hastalık aktivitesi ve düşük remisyon oranı ile ilişkili olduğu tahmin edildi. Metotreksat kullanımı EA tutulum olan grupta 115 (%41,8) ve diğer grupta 67 (%52,8) ydi. Metotreksat kullanılmış ve tedavisi kesilen hasta sayısı EA tutulum olan grupta daha fazla olmasına rağmen aktif kullanan hasta sayısının yüzde (%) olarak düşük olması düşündürücüydü. Metotreksatın akciğer toksisitesi bilinmektedir ancak metotreksat toksisitesi gelişmeyen RA hastalarının incelendiği çalışmada pulmoner toksisitenin uzun dönemde gelişmediği gösterilmiş aksine anti inflamatuvar etki sayesinde subklinik akciğer hastalıklarında iyileşme görülmüştür(138). Metotreksat kullanan hastalarda ayrıca nötropeni ve kronik hastalık anemisi görülme ihtimali de azalır(139). Monoterapide ve steroidle kombine edildiğinde biyolojik ajanlar kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır(140). Bu nedenle tedavinin temeli olan metotreksatın erken intolerans ya da kontrendike bir durum yoksa tedavide mümkün olduğunca kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Leflunomid kullanan hasta sayısı EA tutulum olan grupta 120 (%43,6), EA tutulum olmayan grupta 35 (%27,6)ti. Hastalar incelendiğinde 22 hastanın leflunomid + metotreksat, 58 hastanın leflunomid + biyolojik ajan ve 4 hastanın leflunomid + biyolojik ajan + metotreksat kullandığı görüldü. Tarafımızca

leflunomidin aslında ikinci basamak tedavi ve artan hastalık aktivitesi ilişkili kullanıldığı düşünöldü.

Biyolojik ajan kullanan EA tutulum olan grupta 81 (%29,5), EA tutulum olmayan grupta 29 (%22,8) hasta saptandı. Anti TNF alan hasta sayılarının EA tutulum olan grupta 36 (%13,2), EA tutulum olmayan grupta 15 (%11,7) gözlendi. Rituksimab alan hasta sayısı EA tutulum olan grupta 10 (%3,6), EA tutulum olmayan grupta 1 (%0,8) di. EA tutulum olan gruptaki bu hastaların çoklu sistem tutulumları olduğu ve rituksimab öncesi tedavilere yanıtız oldukları, EA tutulum olmayan gruptaki hastanın ise diğér biyolojik ajanlarla yan etki geliştirdiğı tespit edildi. Tofacitinib kullanımının EA tutulum olan grupta 28 (%10,2) ve EA tutulum olmayan grupta 8 (%6,3) olduğu gözlemlendi. Tofacitinibin diğér ajanlardan fazla tercih edilmesinin ve hastaların tolere etmesindeki ana etkenin tablet form kullanımı olduğunu tespit ettik. Tocilizumab kullanan hasta EA tutulum olan grupta daha düşük olmakla birlikte 4 (%1,5), EA olmayan grupta 5 (%3,9) ti. Tocilizumabın daha önce yapılan çalışmalarda monoterapide bile metotreksat dahil konvansiyonel DMARD lardan ve adalimumabla kıyaslandığı 24 haftalık tedavide üstün olduğu gösterilmiştir(121, 141). Bu nedenle EA tutulum olan grupta yan etki riskleri de düşünölerek tocilizumab kullanımı daha fazla düşünölülebilir.

Ekstraartiküler tutulumla etkili tüm faktörler değérlendirildiğinde hasta yaşının 55 ve üzeri olması riski 3,79 (2,41-5,94) kat, 7,5 yıl ve üzeri hastalık süresinin ise riski 1,62 (1,04-2,54) kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Genel değérlendirmeler sonrası sekiz ayrı sistem tek tek ele alınmıştır. Sistemlerde görölen ekstraartiküler bulguların sıklığı, bu bulguların hastalara etkisi ve diğér sistemlerle olan farkları tespit edilmeye çalışılmıştır.

Kütanöz tutulumlar hastaların 67 (%16,6) sinde tespit edilmiştir. 43 hastada görülen romatoid nodül en sık EA kütanöz bulguydu. İkinci sıklıkta raynaud fenomeni, 17 (%4,2) hastada tespit edildi. Ancak çalışmamızdaki sıklıkların daha önce yapılan çalışmalara göre nispeten düşük olduğu gözlemlendi (60, 128, 136) . Purpura, cilt ve bacak ülserleri gibi vaskülitik kütanöz tutulumlar literatürdeki sıklıklarla benzerdi (2, 68).

Kütanöz tutulumu olanlarda HAQ medyan değeri 0,88 (IQR:0.13-1.13) bulunmuş olup en yüksek değer görüldüğü üç sistemden biridir. Yine kütanöz tutulum olan hastalarda DAS 28 CRP medyan değeri 2,65 (IQR:1,9-3,2) ti ve bu değer sistemler arası en yüksek değeri. SF 36 sosyal fonksiyon medyan değeri 62,5 (IQR:37,5-87,5) ve en düşük dört sistemden biridir. Ayrıca ilginç bir şekilde SF 36 fiziksel kısıtlılık medyan değerinin 25 (IQR:0-100) ile en yüksek olduğu sistem tutulumu olarak tespit edildi. WPAI:GH medyan değerleri, diğer EA tutulum olan ve EA tutulum olmayan hastalara göre yüksektir. Bunun sonucunda kütanöz tutulumun çalışma zamanı ve üretkenliğini etkilediği söylenebilir.

EA kütanöz tutulum olan hastalar EA tutulum olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında 55 yaş ve üzeri olmak ile 6,03 (2,21-16,41) kat ve sek el eklem varlığıyla 2,34 (1,14-4,8) kat kütanöz tutulum riskinin arttığı gözlemlenmiştir.

İleri yaşın EA tutulum için risk faktörü olduğu ve seropozitif hastalarda romatoid nodül oluşumunun arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (68).Bizim çalışmamızda da romatoid nodül olan 37 hastanın seropozitif, 6 hastanın seronegatif olduğu tespit edilmiştir. Ancak tüm kütanöz sistem düşünüldüğünde seropozitif olmanın bağımsız risk faktörü olduğu görülmemiştir. Sekel eklem varlığı ve kütanöz tutulum ilişkisini etyolojide rol oynayan eklem deformitesi, hareket kısıtlılığı ve travma maruziyeti ile açıklamaktayız.

Kütanöz tutulumu olan hastalarda hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu ve RA hastalarında sekel eklem varsa kütanöz sistemde EA bulgu oluşum riskini her zaman akılda tutmak gerekir.

Kas-iskelet sistemi tutulumu toplam 102 (%25) hastada görülmüştür. Osteoporozun ekstraartiküler bulgu olup olmadığı hala tartışılabilir da çalışmamızda en sık tutulum şekli olup 56 (%13,9) hastada saptanmıştır. Bu hastalardan 17 si metilprednizolon, 17 si prednizolon kullanıyordu. Tanı sonrası kırık saptadığımız 30 hastanın 14 ünde osteoporoz mevcuttu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Ayrıca osteoporoz olan hastaların 33(%60) ünün VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olduğu ve osteoporoz gelişiminin serolojiden bağımsız olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar RA hastalarında düşük VKİ ve ACPA ile osteoporoz ilişkisini gösteren çalışmalardan farklı bulunmuştur(71, 142). Ek olarak çalışmada ANA IFA pozitif hastalarda ANA IFA negatif hastalara göre daha sık osteoporoz geliştiğini tespit ettik( $p=0,050$ ).

Çalışmada kemik mineral dansitometre ölçümüne göre 46 (%11,4) hastada osteopeni olduğu gözlemlendi. Osteopeni varlığı ile tanı sonrası kırık ve seroloji arasında ilişki bulunamadı. Ancak prednizolon kullanımı ile osteopeni gelişimi arasında osteoporozun aksine istatistiksel olarak fark görüldü ( $p=0,017$ ). Bu farkın oluşması henüz osteoporoz gelişmemiş hastalarda prednizolon kullanımına devam edilmesiyle de açıklanabilir. 5 (%1,2) hastada sarkopeni/myopati tespit edildi. Bu beş hastanın ortalama hastalık süresinin 19 yıl olduğu ve üçünün ilerleyici hastalık nedeniyle engelli olduğu gözlemlendi.

Tüm sistemler göz önüne alındığında en yüksek DAS 28 ESH medyan değerinin 3,18 (IQR:2,3-3,8) kas iskelet sistemi tutulumu olan hastalarda olduğu görüldü. SF 36 fiziksel kısıtlılık medyan değeri 0 (IQR:0-100) ile en düşük

sistemlerdendi. Ancak buna zıt olarak SF 36 emosyonel kısıtlılık ölçeği medyan değeri 100 (IQR:0-100) ile en yüksek olan gruptu.

WPAI:GH ölçekleri tahmin edilenin aksine kas iskelet tutulumu olan hastalarla diğer EA tutulumu olan hastalar arasında benzer bulundu.

Kas iskelet sistemi tutulumu olan hastalar ile EA bulgusu olmayan hastalar karşılaştırılmış; kadın cinsiyetin 5,40 (1,85-15,74) kat,  $\geq 55$  yaş olmanın 14,43 (6,71-31,04) kat ve sekel eklem varlığının 3,18 (1,48-6,849 kat tutulum riskini arttırdığı tespit edilmiştir. İleri yaş ve kadın cinsiyetin RA da osteoporoz riskini artırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(125). Sekel eklem varlığının ise RA da mobilizasyonu etkilediği bunun sonucunda sarkopeni ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına katkı yaptığı düşünüldü.

Akciğer tutulumu toplam 55 (%13,6) hastada gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarla sonuç benzer bulunmuştur(79). En sık tutulum şekli 22(%5,5) hastada görülen romatoid akciğer nodülüydü. Plevral effüzyon saptanan 15 (%3,7) hastanın ikisinde eş zamanlı akciğer romatoid nodülü varken interstisyel tutulum bu hastalarda saptanmadı. İnterstisyel akciğer hastalığı alt tiplerinden UIP 9 (%2,2) hastada, NSIP 15 (%3,7) hastada, organize pnömoni 2 (%0,5) hastada ve lenfositik interstisyel pnömoni 1 (%0,2) hastada saptanmıştır. Daha önceki çalışmaların aksine çalışmamızda NSIP sıklığı UIP sıklığından daha fazla bulunmuştur(143). Pulmoner hipertansiyon 2 hastada saptandı ve eş zamanlı var olan UIP ilişkili olduğu düşünüldü. 1 hastada (%0,2) romatoid nodüle sekonder pnömotoraks gelişimi tespit edildi.

Akciğer tutulumu olan hastalarda AFR ve DAS 28 medyan değerleri diğer EA tutulumu olan hastalara göre daha yüksek olup bu fark sadece CRP için istatistiksel olarak anlamlıdır( $p=0,005$ ). SF 36 ölçeklerinden ise fiziksel

fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel kısıtlılık ve emosyonel kısıtlılık medyan değerleri en düşük akciğer tutulumu olan hastalarda saptanmıştır. WPAI:GH activity impairment ölçeğinde akciğer tutulumu olan hastalarla diğer EA tutulumu olan hastalarla fark saptanmıştır ( $p=0,009$ ).

Akciğer tutulumu olan hastalar EA tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Hasta yaşının 55 ve üzeri olması 5,57 (2,51-12,35) kat, ek hastalık olması 2,45 (1,06-5,66) kat ve sekel eklem varlığı 2,27 (1,06-4,85) kat romatoid artritte akciğer tutulum riskini arttırmaktadır.

Akciğer tutulum olan hastaların hastalık aktivite parametreleri incelendiğinde bu hasta grubunda tahmin edilebileceği gibi efor kapasitesi düşük bulunmuş ve buna ek olarak sosyal açıdan da hastaların etkilendiği görülmüştür.

Romatoid artritte EA bulgu olarak göz tutulumları 54 (%13,9) hastada tespit edildi. En sık tutulum şekli 49 (%12,2) hastada görülen keratokonjunktivitis sicca'ydı. Bu yüzde daha önce yapılan çalışmalara göre düşüktür ancak çalışmamıza sadece semptomu olan değil tanı almış hastalar dahil edilmiştir(92). Bu hastaların 20 sinde ANA IFA pozitif saptanmış ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,041$ ). 2 hastada episklerit, 2 hastada sklerit ve 3 hastada periferik ülseratif keratit saptandı.

Göz tutulumu olan hastalarla diğer EA tutulum olan hastalar kıyaslandığında AFR ve DAS 28 medyan değerleri daha düşük bulunmuştur. DAS 28 ESH 2,7 (IQR:2,2-3,8) medyan değeriyle renal tutulum olan hastalarla birlikte en düşük değer, DAS 28 CRP medyan değeri 2,07 (IQR:1,6-2,9) ile tüm sistemler içinde en düşük değer olarak tespit edilmiştir.

HAQ skor medyan değerininin 0,62 (IQR:0,13-1,15) ile en düşük olduğu sistem tutulumudur. SF 36 ölçekleri incelendiğinde göz tutulumu olan hastaların

sosyal fonksiyon medyan deęerinin 62,5 (IQR:50-87,5) ile en dūřuk dōrt sistem tutulumundan biri olduęu, mental iyilik medyan 60 (IQR:47-73) ve vitality medyan 42,5 (IQR:30-65) deęerleri ile de en dūřuk sistem tutulumu olduęu gōrōldō. WPAI:GH ōlęekleri dięer EA tutulumu olan hastalarla benzer bulundu.

Gōz tutulumu olan hastalarla EA tutulumu olmayan hastalar kıyaslandığında ileri yaşın riski 11,6 (3,23-42,2) kat ve VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olması riski 4,06 (1,52-10,8) kat arttırmaktadır. 45 yaş ve sonrasında tanı alan hastaların 0,13 (0,03-0,51) kat ve biyolojik ajan kullanan hastaların 0,22 (0,06-0,75) kat ters yōnde gōz tutulumuyla ilişkisi vardır.

Bu sonuğlar incelendiğinde izole gōz tutulumu olan hastaların diğer EA tutulumlara gōre nispeten hastalık aktivitesinin ve fiziksel kısıtlılıklarının dūřuk olduğu ancak mental ve sosyal olarak etkilendikleri sōylenebilir. Tanı yaşı geę olan ve biyolojik ajan kullanan hastalarda gōz tutulumunun nispeten az gōrōldōęu akılda tutulmalıdır.

RA hastalarında EA bulgu olarak nōrolojik sistem tutulumları 41(%10,1) hastada gōzlenmiřtir. 14 (%3,5) tuzak nōropati varlığı tespit edilmiş olup 14 hasta semptomu olmasına rağmen ileri inceleme yetersizliğinden dahil edilmemiştir. Daha ōnce yapılan ęalıřmalardan bu oranın nispeten dūřuk olmasının nedeni semptomu olan hastaların ileri incelemesinin yapılmaması olabilir(144). Servikal myelopati gōrōlen 3 hastadan birisinin engelli olduğu ve ortalama hastalık sūrelerinin 13 yıl olduğu gōzlemlendi. Elektromyografi pozitif periferik nōropati 24 (%6) hastada varken ilaę toksisitesi ilişkili nōropatisi olan bir hasta ęalıřmaya dahil edilmedi.

Nōrolojik tutulumu olan hastalar diğer EA tutulumu olan hastalarla kıyaslandığında AFR ve DAS 28 medyan değerleri benzer bulunmuştur. HAQ

medyan değeri 0,88 (IQR:0.13-1,50) ile kütanöz ve renal tutulumla birlikte en yüksek olan hasta grubuydu. SF 36 ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel kısıtlılık, emosyonel kısıtlılık, vitality ve genel sağlık algısı medyan değerleri diğer EA tutulumu olan hastalara göre daha düşük saptandı. WPAI:GH değerlendirmelerinden preseentesis ve work productivity loss medyan değerleri diğer EA tutulum olan hastalara göre daha yüksekti ve etkilenimin daha fazla olduğu görüldü.

Nörolojik tutulum olan hastalar ile EA tutulumu olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaşın  $\geq 55$  olması 4,5 (1,9-10,3) kat ve VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olması 4,9 (1,6-15,3) kat RA hastalarında ekstraartiküler nörolojik tutulum riskini arttırmaktadır.

Bu hasta grubunda HAQ, SF 36 ve WPAI:GH değerleri göz önüne alındığında fiziksel fonksiyonların kısıtlandığı ve bunun günlük yaşamı etkilediği sonucu çıkarılabilir. Bu hasta grubunda mümkün olduğunca kilo kontrolü yapmak, semptomlardan şüphelenildiğinde geç kalınmadan ilgili bölümlere konsülte etmek ve uygulanabilecek tedavileri değerlendirmek gerekir.

Çalışmada hastaların ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve elektrokardiyografi bulguları değerlendirildi. 43 (%10,6) hastada kardiyak tutulum olduğu görüldü. En sık görülen tutulum şekli RA tanısı sonrası tespit edilen 15 (%3,7) hastada bulunan koroner arter hastalığıydı. Asemptomatik perikardiyal effüzyon 3 (%0,7) hastada görülürken perikardit kliniği hiçbir hastada tespit edilmedi. 16 (%4) hastada kalp kapak hastalığı, 10 (%2,5) hastada iletim defekti ve 3 (%0,7) hastada izole sağ kalp yetmezliği saptandı. Sağ kalp yetmezliği olan hastaların ikisinde UIP mevcuttu. Sol kalp yetmezliği

multifaktöryel sebepler ilişkili olabileceğinden çalışmada değerlendirme dışı bırakıldı.

Kardiyak tutulumların perikardit dışında EA bulgu olarak kabul edilmesi çelişkilidir. Ancak RA hastalarında kardiyak hastalıklar sağlıklı popülasyona neredeyse 3 kat daha sık görülmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar RA da en önemli mortalite nedenidir(145). Bu nedenle bu tutulumların sıklığını ve hastalara olan etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmada primer olarak kardiyak hastalık tespiti yapmadığımız ve her hastada kardiyak görüntüleme uygulayamadığımız için sıklıklar diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur(146).

Kardiyak tutulumu olan hastaların DAS 28 ESH medyan değeri 2,9 (IQR:2,1-3,7) ve diğer EA bulguları olan hastalarla kıyaslandığında daha yüksekti. SF 36 fiziksel fonksiyon medyan değeri 60 (IQR:35-85) ve fiziksel kısıtlılık medyan değeri 0 (IQR:0-100) ile en düşük saptanan sistem tutulumlarındandı. HAQ skoru ve WPAI:GH medyan değerleri diğer EA bulguları olan hastalara göre bu grup hastada daha yüksekti.

Kardiyak tutulumu olan hastalar EA tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında yaşın  $\geq 55$  olması 4,48 (1,86-10,79) kat ve ek başka kronik hastalık olması 3,9 (1,34-11,36) kat kardiyak tutulum riskini artırmaktadır. Metotreksat kullanımı 0,3 (0,14-0,66) negatif yönde etkilidir. Bu hasta grubunda efor kapasitesinin düştüğü, günlük aktivite ve iş üretkenliğinin etkilendiği unutulmamalı, ek hastalıklar açısından dikkatli olunmalı ve metotreksat kullanımının riski azalttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmada hastalarda EA tutulum olarak hematolojik sisteme ait bulgular 128 (%31,8) hastada tespit edilmiştir. Bunların içinde en sık görülen 60 (%14,9) hastada kronik hastalık anemisiydi. Daha önceki bir çalışmayla sonuç benzer

bulunmuştur(128). Hastalık ilişkili trombositoz saptanan 36 (%9) hastanın dokuzunda eş zamanlı kronik hastalık anemisi varlığı görüldü. İlaç, splenomegali ve enfektif durumlar dışlandığında sebat eden lökopeni 11(%2,7), lenfopeni 37(%9,2) ve lenafadenopati 7(%1,7) hastada gözlenmiştir. Çalışmada lökopeni saptanan 9 hastada ANA IFA pozitif saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ). RA sonrası lenfoma ve lösemi tanısı alan hastalar remisyonda izlenmektedirler. Çalışmada Felty sendromu olan hasta tespit edilememiştir.

Hematolojik tutulumu olan hastaların akut faz reaktanları ve DAS 28 değerleri diğer EA tutulum olan ve EA tutulum olmayan hastalara göre daha yüksektir. ESH, CRP, DAS 28 ESH ve DAS 28 CRP nin farklarının hepsinin birden istatistiksel olarak anlamlı olduğu tek grup hematolojik tutulumu olan hasta grubudur. HAQ medyan değeri bu hastalarda 0,75 (IQR:0.25-1,5) olup diğer EA tutulum olan hastalardan yüksektir. SF 36 ölçeklerinden sosyal fonksiyon ve fiziksel kısıtlılığın en düşük olduğu sistem tutulumlarındandır. WPAI:GH Activity impairment ölçeğinde hematolojik tutulum olan hastalarla diğer EA tutulumu olan hastalar arasında fark saptanmıştır ( $p=0,017$ ). Diğer ölçekler arasında fark olmayıp hematolojik tutulum olan hastalarla diğer EA olan hastaları benzer medyan değerlere sahiptir.

Hematolojik tutulum olan hastalar EA tutulum olmayan hastalarla kıyaslandığında  $\geq 55$  yaş olmanın 2,5 (1,49-4,2) kat ve sekel ekleme sahip olmanın 2,02 (1,16-3,49) kat hematolojik tutulum riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ekstaartiküler tutulum olarak böbrek patolojileri toplam 11 (%2,7) hastada saptanmıştır. Nefrotik sendrom 4 (%1) hastada tespit edilmiştir. RA tanısı sonrası akut böbrek hasarı gelişen ve böbrek biyopsisi yapılan hastalarda; glomerulonefrit 3 (%0,7), ilaç ilişkili nefrotoksisite 2 (%0,5) ve

sekonder amiloidozis 3 (%0,7) hastada görülmüştür. Çalışmadaki 3 hastada muhtemel tübülointerstisyel nefrit varlığı düşünülmüş ancak patolojik tanıları olmadığı için çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Renal tutulum olan hastalar tüm sistemler değerlendirildiğinde ESH medyan değeri 36 (IQR:24-46) ve CRP medyan değeri 21 (IQR:7-24) ile en yüksek olan hasta grubudur. DAS 28 değerlerinin ise bu hastalarda diğer tutulumu olan hastalara yakın olması ise eklem tutulumunun ve hastalık aktivitesinin görece düşüklüğü ile açıklanabilir. HAQ medyan değeri 0,88 (IQR:0-2,5) ile kütanöz ve nörolojik tutulumu olan hasta gruplarıyla birlikte en yüksek değerdir. SF 36 ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ve fiziksel kısıtlılık değerinin kardiyak ve akciğer tutulumu olanlarla birlikte en düşük olduğu hasta grubu renal tutulumu olanlardır. Ayrıca SF 36 ağrı ölçeğinin medyan değeri 44,8 (IQR:10,2-67,3) ile tüm sistemler içinde en düşük değer olarak bulunmuştur. WPAI:GH değerleri diğer EA tutulumu olan gruplara göre nispeten düşüktür.

Renal tutulumu olan hastalar EA bulgusu olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır.  $\geq 55$  yaş ve üzerinde olmak 7,8 (1,59-38,6) kat, hastalık süresinin 7,5 yıl ve üzeri olması 4,57(0,99-20,91) kat renal tutulum açısından riski arttırmaktadır. Bunun yanında kadın cinsiyet 0,21 (0,05-0,9) ile ters yönde ilişki olduğu görülmüştür.

Hasta bazlı testler ve klinik değerlendirmeler ile RA hastalarında renal tutulum varlığı efor kapasitesinde azalma, fiziksel fonksiyonlarda gerileme ve ağrı katsayısının düşüklüğü ile kendisini göstermektedir. Muhtemel sebep RA tutulumundan ziyade renal hastalıklar olarak görülmektedir. Bu hastalarda RA aktivitesi olabildiğince düşük tutulup tedavide agresif davranılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak tüm hastalar değerlendirildiğinde ileri yaşı ve artan hastalık süresinin romatoid artritte ekstraartiküler tutulum açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Bu durumun en önemli nedeninin ise artan hastalık yükü olduğu düşünüldü. Bununla birlikte sistemler ayrı ayrı değerlendirildiğinde risk faktörlerinin ve hasta etkilenim düzeylerinin değiştiği gözlemlendi. Pulmoner, kardiyak ve renal tutulumu olan hastaların ön planda fiziksel fonksiyonlarının gerileyip efor kapasitesilerinin düştüğü, kütanöz ve nörolojik sistem tutulumu olan hastaların lokomotor sistem aktivitelerinde kısıtlılık yaşadıkları, bunun yanında göz tutulumu ve hematolojik sistem tutulumu olan hastaların ise daha çok sosyal açıdan etki altında kaldıkları tespit edildi.

## 6. SONUÇLAR

1. İleri yaş ve artan hastalık süresi romatoid artritte ekstraartiküler tutulum için bağımsız risk faktörleridir.
2. Seropozitif olmak, tanı yaşının ileri olması, ek kronik hastalık olması, sekel eklem varlığı, sigara içmek ve  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması RA da ekstraartiküler tutulum açısından riski artırır.
3. EA tutulum ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.
4. Romatoid artritte ANA IFA pozitif hastalarda keratokonjunktivitis sicca ve lökopeni sık görülürken, ANA IFA negatif hastalarda osteoporoz sık görülmektedir.
5. EA tutulum olan hastalarda hastalık aktivite ölçekleri; AFR, DAS 28 ve HAQ ortalamaları daha yüksektir. Bununla birlikte SF 36 tüm parametreleri EA tutulum olmayan hastalara göre daha düşüktür.
6. Çalışan hasta sayısı EA tutulum olan grupta daha azdır ve çalışan hastalarında etkilenimleri daha fazladır.
7. Metotreksat kullanımı tüm sistemlerde EA tutulum açısından riski azaltmaktadır. EA tutulumu olan hastalarda metotreksat kullanımında ısrarcı olmak gerekir.
8. Biyolojik ajan ve leflunomid kullanımı EA tutulum olan hastalarda daha fazladır.
9. En sık kütanöz tutulum romatoid nodüldür.
10. İleri yaş ve sekel eklem varlığı kütanöz tutulumu olan hastalarda bağımsız risk faktörleridir.

11. Osteoporoz tüm hastaların %13,9 unda tespit edilmiş olup en sık görülen kas iskelet sistemi tutulum şeklidir.
12. Kadın cinsiyet, ileri yaş ve sekel eklem varlığı kas iskelet sistemi tutulumu için bağımsız risk faktörleridir.
13. İnterstisyel akciğer tutulumlarından NSIP, UIP den daha sık bulunmuştur.
14. İleri yaş, sekel eklem varlığı ve ek hastalık olması akciğer tutulumu için bağımsız risk faktörleridir.
15. Keratokonjunktivitis sicca en sık saptanan EA göz tutulumudur.
16. İleri yaş ve  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması göz tutulumunda riski artırırken, tanı yaşının geç olması ve biyolojik ajan kullanımıyla risk azalır.
17. Periferik nöropati en sık görülen nörolojik tutulum şeklidir. Bununla birlikte ileri yaş ile  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması EA nörolojik tutulumu için bağımsız risk faktörleridir.
18. Kardiyak tutulumlar içinde en sık aterosklerotik kalp hastalığı tespit edilmiştir.
19. İleri yaş ve ek hastalık olması kardiyak tutulum riskini artırırken, metotreksat kullanımı riski azaltmaktadır.
20. Tüm EA tutulumlar içinde en sık görülen kronik hastalık anemisidir.
21. İleri yaş ve sekel eklem varlığı hematolojik tutulum riskini artırmaktadır.
22. Tüm sistemler düşünüldüğünde en az böbrek tutulumları tespit edilmiştir.
23. İleri yaş ve hastalık süresinin uzaması böbrek tutulumu açısından riski artırırken, kadın hastalarda böbrek tutulumu daha az görülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):39.
3. Geraldino-Pardilla L, Giles JT, Sokolove J, Zartoshti A, Robinson WH, Budoff M, et al. Association of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Coronary Artery Calcification in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1276-81.
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
5. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-24.
6. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):358-64.
7. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):668-74.
8. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):469-80.
9. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
10. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S265-72.
11. 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 Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
12. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(7):793-800.
13. Tuncer T, Gilgil E, Kacar C, Kurtais Y, Kutlay S, Butun B, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2018;33(2):128-36.
14. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Butun B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2005;24(3):212-4.

15. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
16. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, Group SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):1088-92.
17. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85(3):307-10.
18. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):787-9.
19. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009;15(12):1414-20.
20. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflamm Regen.* 2020;40:20.
21. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
22. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, de Vries RR, Toes RE. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2637-44.
23. Jawaheer D, Thomson W, MacGregor AJ, Carthy D, Davidson J, Dyer PA, et al. "Homozygosity" for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. *Arthritis Rheum.* 1994;37(5):681-6.
24. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916-23.
25. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2661-70.
26. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2232-41.
27. Sabharwal UK, Vaughan JH, Fong S, Bennett PH, Carson DA, Curd JG. Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. Assessment by radioimmunoassay for C4. *Arthritis Rheum.* 1982;25(2):161-7.

28. Zhao X, Okeke NL, Sharpe O, Batliwalla FM, Lee AT, Ho PP, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R94.
29. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):53-60.
30. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):333-45.
31. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):735-9.
32. Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev*. 2005;208:194-206.
33. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(6):817-23.
34. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(1):195-212.
35. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3458-67.
36. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerre T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):135-8.
37. Nyhall-Wahlin BM, Petersson IF, Nilsson JA, Jacobsson LT, Turesson C, group Bs. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):416-20.
38. 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(1):70-81.
39. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859.
40. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.

41. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16.
42. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):349S-51S.
43. Nielen MM, van Schaardenburg D, Lems WF, van de Stadt RJ, de Koning MH, Reesink HW, et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3719-20.
44. Mandl LA, Costenbader KH, Simard JF, Karlson EW. Is birthweight associated with risk of rheumatoid arthritis? Data from a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):514-8.
45. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, Group ES. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1588-94.
46. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):279-83.
47. 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.
48. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
49. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1854-60.
50. Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S209-10.
51. Levy O, Segal R, Maslakov I, Markov A, Tishler M, Amit-Vazina M. The impact of concomitant fibromyalgia on visual analogue scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S120-4.
52. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van Leeuwen MA, Kuper HH, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32(7):589-94.
53. Challa DNV, Crowson CS, Davis JM, 3rd. The Patient Global Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Identification of Underlying Latent Factors. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):201-8.

54. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1473-7.
55. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PL, van de Laar MA. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol.* 2014;33(6):783-9.
56. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
57. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
58. Sutic E, Atas N, Guler AA, Akdogan O, Babaoglu H, Satis H, et al. Work productivity impairment in patients with familial Mediterranean fever and effects of interleukin-1 antagonists. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2865-71.
59. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):65-72.
60. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7.
61. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One.* 2012;7(5):e33133.
62. Cafaro G, Alunno A, Valentini V, Leone MC, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The onset site of rheumatoid arthritis: the joints or the lung? *Reumatismo.* 2016;68(4):167-75.
63. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1533-4.
64. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360-6.
65. Nyhall-Wahlin BM, Turesson C, Jacobsson LT, Nilsson JA, Forslind K, Albertsson K, et al. The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(2):81-7.
66. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):361-71.
67. Kaushik P, Solomon DH, Greenberg JD, Anderson JT, Reed G, Pala O, et al. Subcutaneous nodules are associated with cardiovascular events in patients with

rheumatoid arthritis: results from a large US registry. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1697-704.

68. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):191-209; quiz 10-2.
69. Chua-Aguilera CJ, Moller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):371-93.
70. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):243-55.
71. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):854-60.
72. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1510-6.
73. Compston JE, Crawley EO, Evans C, O'Sullivan MM. Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(8):660-4.
74. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-12.
75. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
76. Dogan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoglu E, Erselcan T, Guler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(2):57-61.
77. Miro O, Pedrol E, Casademont J, Garcia-Carrasco M, Sanmarti R, Cebrian M, et al. Muscle involvement in rheumatoid arthritis: clinicopathological study of 21 symptomatic cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25(6):421-8.
78. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238.
79. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol*. 2015;84(10):1981-91.
80. Toussirot E, Berthelot JM, Pertuiset E, Bouvard B, Gaudin P, Wendling D, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in

patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2421-7.

81. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
82. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-47.
83. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):545-60.
84. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(4):493-500.
85. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):368-78.
86. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis--relation with the duration of the disease. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):410-2.
87. Chung WS, Peng CL, Lin CL, Chang YJ, Chen YF, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1774-80.
88. Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol*. 2020;40(2):503-10.
89. Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:393-7.
90. Choudhary MM, Hajj-Ali RA, Lowder CY. Gender and ocular manifestations of connective tissue diseases and systemic vasculitides. *J Ophthalmol*. 2014;2014:403042.
91. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology*. 2004;111(3):501-6.
92. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):802-25.
93. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):561-71.

94. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):1-12.
95. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
96. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3045-53.
97. del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3413-23.
98. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A, Shatri F, Hima F, et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2006;60(6):683-8.
99. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7.
100. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(3):151-76.
101. Slack JD, Waller B. Acute congestive heart failure due to the arteritis of rheumatoid arthritis: early diagnosis by endomyocardial biopsy: a case report. *Angiology*. 1986;37(6):477-82.
102. Cindas A, Gokce-Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(1):22-6.
103. Kitaz G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)*. 2001;1(1):18-21.
104. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol*. 1998;17(5):369-77.
105. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):251-9.
106. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):131-7.
107. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy. *Blood*. 2002;100(2):474-82.

108. Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu I, Celik I, Calguneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):49-60.
109. Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(5):545-9.
110. Duquenne C, Cornec D, Marhadour T, Jousse-Joulin S, Cantagrel A, Pavy S, et al. Lymphopenia in early arthritis: Impact on diagnosis and 3-year outcomes (ESPOIR cohort). *Joint Bone Spine.* 2015;82(6):417-22.
111. Symmons DP, Farr M, Salmon M, Bacon PA. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. *J R Soc Med.* 1989;82(8):462-3.
112. Dinant HJ, Hissink Muller W, van den Berg-Loonen EM, Nijenhuis LE, Engelfriet CP. HLA-DRw4 in Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980;23(11):1336.
113. Newland AC, Catovsky D, Linch D, Cawley JC, Beverley P, San Miguel JF, et al. Chronic T cell lymphocytosis: a review of 21 cases. *Br J Haematol.* 1984;58(3):433-46.
114. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):733-9.
115. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1740-51.
116. Vinicki JP, Pellet SC, De Rosa G, Dubinsky D, Laborde HA, Marini A, et al. Analysis of 65 Renal Biopsies From Patients With Rheumatoid Arthritis (1976-2015): Change in Treatment Strategies Decreased Frequency and Modified Histopathological Findings. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(7):335-40.
117. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol.* 2002;12(2):148-54.
118. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):571-84.
119. Goossens PH, Heemskerk B, van Tongeren J, Zwinderman AH, Vliet Vlieland TP, Huizinga TW. Reliability and sensitivity to change of various measures of hand function in relation to treatment of synovitis of the metacarpophalangeal joint in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(8):909-13.
120. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf.* 2009;32(12):1123-34.
121. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50.

122. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):39-46.
123. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
124. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* 2020;13:519-31.
125. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 Suppl 55):S62-7.
126. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):679-90.
127. Sugiura T, Kumon Y, Kataoka H, Matsumura Y, Takeuchi H, Doi Y. Asymptomatic pericardial effusion in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology.* 2008;110(2):87-91.
128. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):907-27.
129. Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C, group Bs. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):601-6.
130. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):479-82.
131. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1286-98.
132. Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients-A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102786.
133. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Association between biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis: Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19415.
134. Rozman B, Praprotnik S, Logar D, Tomsic M, Hojnik M, Kos-Golja M, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):567-9.
135. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):885-9.

136. Eser F, Garip Y, Bodur H. Extraarticular manifestations in Turkish patients with rheumatoid arthritis: impact of EAMs on the health-related quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1521-5.
137. Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, Dieude P, Saraux A. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):409-13.
138. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(3):262-7.
139. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1998;37(8):908-11.
140. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-48.
141. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96.
142. Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11122.
143. 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 (Oxford).* 2014;53(9):1676-82.
144. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(7):841-4.
145. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622-8 e1.
146. Sen D, Gonzalez-Mayda M, Brasington RD, Jr. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(1):27-49.

## 8. ÖZET

**Oruç A, Romatoid artritte ekstraartiküler bulguların hastalık aktivitesi ve klinik parametrelerle ilişkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2021.**

Bu çalışma, romatoid artrit hastalarında tüm sistemlerle ilgili ekstraartiküler bulguları tespit etmeyi, bulguların sıklığını ortaya koymayı, tutulan sistemlerin hastaya olan etki düzeylerinin farklarını ve yine bu bulguların hastalık aktivitesi, klinik parametreler ve tedavi stratejileriyle olan ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır. Hangi ekstraartiküler bulguların araştırılacağı ve hastalık aktivitesinin nasıl değerlendirileceği çalışma öncesinde belirlenmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 402 romatoid artrit hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tüm klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri yapılmış olup 275 hastada en az bir sistemde ekstraartiküler tutulum olduğu tespit edilmiştir. Ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin ve hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu bunun yanında standardize edilmiş hasta odaklı yapılan testler sonucu etkilenim düzeylerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar uygun istatistik yöntemleriyle değerlendirilmiş ve ekstraartiküler tutulumu etki eden tüm faktörlerin lojistik regresyon analizi yapılarak odds oranları bulunmuştur. Her sistem için değişse de tüm sistemler bir arada değerlendirildiğinde ileri yaş (Odds, 3,79; Güven aralığı, 2,41-5,94:  $p<0,001$ ) ve artan hastalık süresinin (Odds, 1,62; Güven aralığı, 1,04-2,54:  $p=0,033$ ) ekstraartiküler tutulum için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda hastalık yönetiminin erken dönemlerden itibaren daha dikkatli yapılması ve hastalık yükünün olabildiğince azaltılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, ekstraartiküler tutulum, hastalık yükü

## **9. ABSTRACT**

**Oruc A, Association of extra-articular manifestations with disease activity and clinical parameters in rheumatoid arthritis, Gazi University Faculty of Medicine, Thesis in Department of Internal Medicine, Ankara 2021.**

This study aimed to determine the extra-articular manifestations related to all systems in rheumatoid arthritis patients, to reveal their frequency, to determine the differences in the effect levels of the involved systems on the patients and to determine the relationship of these findings with disease activity, clinic parameters and treatment strategies. Which extra-articular manifestations will be investigated and how disease activity evaluated were determined before the study. 402 rheumatoid arthritis patients who applied to Gazi University Hospital Rheumatology Department were included in the study. All clinical, laboratory and radiological evaluations of the patients were performed. Extraarticular manifestations detected in at least one system in 275 patients. Inflammatory markers and disease activity were found to be higher in patients with extraarticular manifestations. However, it was observed that these patients were more affected by the standardized patient-oriented scales. Obtained results were evaluated with appropriate statistical methods. Odds ratios were calculated by performing logistic regression analysis of all factors affecting extraarticular involvement. Although is different for each system, when all manifestations are evaluated together, advancing age (Odds, 3,79; Confidence interval, 2,41-5,94:  $p<0,001$ ) and increasing disease durations (Odds, 1,62; Confidence interval, 1,04-2,54:  $p=0,033$ ) were found to be independent risk factors for extra-articular involvement. For this reason, in patient with extra-articular manifestations, disease management should be done more carefully from the early stages and the disease burden should be reduced as much as possible.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, extra-articular manifestation, disease burden

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Ahmet

**Soyadı:** ORUÇ

**Doğum tarihi ve yeri:** 13.01.1990 Kahramanmaraş

**Eğitim durumu:**

2017-2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD

2008-2015 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Dili:** İngilizce

## EKLER

### Ek-1 HAQ (Health Assessment Questionnaire)

| *Son bir haftayı göz önüne alarak değerlendirme yapınız                            |                                        |                                           |                                         |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                    | 0                                      | 1                                         | 2                                       | 3                                        |
| 1- Ayakkabı bağlama/düğme ilikleme dahil kendi başına giyinme                      | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 2- Saçınızı yıkamada ne kadar zorlanırsınız?                                       | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 3- Sandalyeden kalkma                                                              | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 4- Yatağa yatıp kalkabilme                                                         | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 5- Bıçak kullanabilme                                                              | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 6- Dolu bardağı ağızınıza götürme                                                  | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 7- Açılmamış bir süt kutusunu açma                                                 | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 8- Düz yolda yürüme                                                                | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 9- Beş basamak merdiven çıkmak                                                     | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 10- Vücudunuzu yıkayıp kurulayabilme                                               | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 11- Banyo yapabilme                                                                | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 12- Tuvalete oturup kalkmada ne kadar zorlanırsınız?                               | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 13- Başınızın üzerinde yüksekte bulunan bir raftan 2-3 kiloluk bir paketi alabilme | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 14- Yerde duran bir giysiyi alabilme                                               | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 15- Araba kapısını açmada ne kadar zorlanırsınız?                                  | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 16- Önceden açılmış bir kavanozun kapağını açma                                    | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 17- Muslukları açıp kapama zorlanma                                                | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 18- Alışveriş yapabilme                                                            | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 19- Arabaya binip inebilme                                                         | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |
| 20- Elektrikli süpürge ile temizlik yapabilme ya da bahçe işi yapabilme?           | <input type="checkbox"/> Hiç zorlanmam | <input type="checkbox"/> Biraz zorlanırım | <input type="checkbox"/> Çok zorlanırım | <input type="checkbox"/> Yapmam imkansız |

## Ek-2 SF 36 [Short form 36 (Kısa form 36)]

1.Sağlığınız için genel olarak hangi tanımlamayı kullanırsınız?

- ☐ Mükemmel ☐ Çok iyi ☐ İyi ☐ Orta ☐ Kötü

2.Bir yıl önce ile karşılaştırdığınızda şimdiki sağlık durumunuzu genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Çok daha iyi ☐ Biraz iyi ☐ Aynı ☐ Biraz daha Kötü ☐ Çok daha kötü

**Aşağıda normal bir gününüzde yapmış olduğunuz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bu aktiviteleri yaparken sizi sınırlandırıyor mu? öyleyse ne kadar?**

3.1. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.2. Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı yerinden taşımak, elektrikli süpürgeyi itmek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.3. Alışveriş poşetlerini kaldırmak veya taşımak

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.4. Birkaç kat merdiven çıkmak

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.5. Bir kat merdiven çıkmak

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.6. Eğilmek, diz çökmek, çömelmek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.7. Bir kilometreden fazla yürümek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.8. Yarım kilometre yol yürümek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.9. 100 metre yol yürümek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

3.10. Kendi başına banyo yapmak veya giyinmek

- ☐ Çok kısıtlı ☐ Biraz kısıtlı ☐ Kısıtlılık yok

**Geçtiğimiz 4 hafta boyunca fiziksel sağlığınız nedeniyle işinizde ve diğer olağan günlük aktivitelerinizde aşağıda sıralanan sorunlardan herhangi biri ile karşılaştınız mı?**

4.1. İşinizde ve diğer aktivitelerinizde harcadığınız zamanı kısalttınız mı?

- ☐ Evet ☐ Hayır

4.2. Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?

- ☐ Evet ☐ Hayır

4.3. Yaptığınız iş veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlanma oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

4.4. Mesleki veya diğer aktivitelerinizi yaparken zorlandınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

**Geçtiğimiz 4 hafta boyunca duygusal problemlerinizi (örneğin karamsarlık, endişe gibi) nedeniyle işinizde veya diğer olağan günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki sorunlardan herhangi biri ile karşılaştınız mı?**

5.1. İşinize ve diğer aktivitelerinize harcadığınız zamanın miktarında azalma oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

5.2. Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?

☐ Evet ☐ Hayır

5.3. Mesleki veya diğer aktiviteleri eskisi kadar dikkatli yapamadınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

6. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca fiziksel sağlık veya duygusal sorunlarınız aile, arkadaşlarınız, komşularınız veya diğer gruplarla olan normal sosyal aktivitelerinizi ne ölçüde etkiledi?

☐ Hiç etkilemedi ☐ Çok az ☐ Orta derecede ☐ Epeyce ☐ Çok fazla

7. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca vücudunuzda ne kadar ağrı/acı hissettiniz

☐ Hiç olmadı ☐ Çok az ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Çok ☐ Pek çok

8. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ağrınız normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında hem de ev işi olarak)?

☐ Hiç etkilemedi ☐ Biraz etkiledi ☐ Orta derecede ☐ Epey etkiledi ☐ Çok etkiledi

**Bu sorular geçtiğimiz son 4 hafta boyunca sahip olduğunuz duygu ve düşünceleriniz/ hissettikleriniz hakkındadır. Lütfen size en yakın olarak hissettiğiniz cevabı işaretleyin.**

9.1. Ne sıklıkla kendinizi yaşam dolu hissettiniz?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.2. Çok sinirli biri oldunuz mu?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.3. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.4. Ne sıklıkla sakin ve huzurlu hissettiniz?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.5. Ne sıklıkla çok enerjik oldunuz?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.6. Ne sıklıkla kalbiniz kırık ve üzgün hissettiniz?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.7. Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.8. Mutlu sevinçli bir insan oldunuz mu?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

9.9. Ne sıklıkla yorgun hissettiniz?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiç

10. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca fiziksel sağlığınız veya duygu durum problemlerinizi sosyal aktivitelerinizi (arkadaş, akraba ziyareti vb.) ne sıklıkta etkiledi?

☐ Sürekli ☐ Çoğu zaman ☐ Bazen ☐ Ara ara ☐ Hiçbir zaman

**Aşağıdaki yorumlara kendiniz için ne kadar katılıyorsunuz**

11.1. Diğer insanlara göre daha kolay hasta oluyorum.

☐ Kesinlikle doğru ☐ Çoğunlukla doğru ☐ Emin değilim ☐ Çoğunlukla yanlış ☐ Kesinlikle yanlış

11.2. Tanıdığım herhangi biri kadar sağlıklıyım.

☐ Kesinlikle doğru ☐ Çoğunlukla doğru ☐ Emin değilim ☐ Çoğunlukla yanlış ☐ Kesinlikle yanlış

11.3. Sağlığımın daha kötüye gideceğini düşünüyorum.

☐ Kesinlikle doğru ☐ Çoğunlukla doğru ☐ Emin değilim ☐ Çoğunlukla yanlış ☐ Kesinlikle yanlış

11.4. Sağlığım mükemmeldir.

☐ Kesinlikle doğru ☐ Çoğunlukla doğru ☐ Emin değilim ☐ Çoğunlukla yanlış ☐ Kesinlikle yanlış

### Ek-3 The Work Productivity and Activity Impairment: General

#### health (WPAI:GH)

Aşağıdaki sorular, sağlık sorunlarınızın çalışabilmenizi ve günlük faaliyetlerinizi yürütebilmenizi nasıl etkilediği ile ilgilidir. Sağlık sorunları terimiyle, herhangi bir fiziksel veya duygusal sorun ya da rahatsızlık belirtisi kastedilmektedir. *Lütfen aşağıda belirtildiği gibi yanıtlarınızı ayrılan boşluğa yazınız ya da numaralardan birini daire içine alınız.*

- 1) Halen çalışıyor musunuz (ücretli olarak)? \_\_\_\_\_HAYIR \_\_\_\_\_EVET

*Cevabınız hayır ise, “HAYIR” sözcüğünü işaretleyip 6. soruya geçiniz.*

**Bundan sonraki sorular, bugün hariç olmak üzere geçen yedi günle ilgilidir.**

- 2) Geçen yedi gün içinde sağlık sorunlarınız yüzünden işinizden kaç saat kaybettiniz? *Sağlık sorunlarınız yüzünden hasta olup da işe gidemediğiniz günleri, geç gittiğiniz ya da erken ayrıldığınız saatleri vb. cevabınıza dahil ediniz. Fakat bu çalışmaya katılmak için işten kaybettiğiniz vakti dahil etmeyiniz*

\_\_\_\_\_ SAAT

- 3) Geçen yedi gün içinde izinli tatil, ulusal veya dini bayram veya bu çalışmaya katılma gibi diğer nedenlerle işinizden kaç saat kaybettiniz?

\_\_\_\_\_ SAAT

- 4) Geçen yedi gün içinde bilfiil kaç saat çalıştınız?

\_\_\_\_\_ SAAT (Cevabınız “0” ise 6. soruya geçiniz.)

5) Geçen yedi gün içinde sağlık sorunlarınız çalışırken verimliliğinizi ne derece etkiledi? *Çalışmanızın miktarı ya da cinsi bakımından kısıtlandığınız, arzu ettiğinizden daha azını başarabildiğiniz ya da işinizi her zamanki kadar dikkatle yapamadığınız günleri göz önüne alınız. Sağlık sorunları çalışmanızı biraz etkilediyse düşük bir rakamı seçiniz. Sağlık sorunları çalışmanızı epey etkilediyse büyük bir rakamı seçiniz.*

Sadece sağlık sorunlarının üretkenliği çalıştığınız zaman ne kadar etkilediğini göz önünde bulundurunuz.

Sağlık sorunlarım  
çalışmamı hiç  
etkilemedi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sağlık sorunlarım  
çalışmamı  
tamamen engelledi

NUMARALARDAN BİRİNİ DAİRE İÇİNE ALINIZ

6) Geçen yedi gün içinde sağlık sorunlarınız, çalışmanız haricinde normal günlük faaliyetlerinizi yapabilmenizi ne derece etkiledi? *Normal faaliyetler terimiyle, ev işleri, alışveriş, çocuk bakımı, egzersiz yapma, ders çalışma gibi normalde yaptığınız faaliyetlerden söz ediyoruz. Faaliyetlerinizin miktarı ya da cinsi bakımından kısıtlandığınız veya arzu ettiğinizden daha azını başarabildiğiniz günleri göz önünde bulundurunuz. Sağlık sorunları faaliyetlerinizi biraz etkilediyse düşük bir rakamı seçiniz. Sağlık sorunları faaliyetlerinizi epey etkilediyse büyük bir rakamı seçiniz.*

Sadece sağlık sorunlarının işinizdeki çalışmalarınız dışındaki normal günlük faaliyetlerinizi yapma kapasitenizi ne kadar etkilediğini göz önünde bulundurunuz.

Sağlık  
sorunlarım  
günlük  
faaliyetlerimi  
hiç etkilemedi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sağlık sorunlarım  
günlük faaliyetlerimi  
yapmamı tamamen  
engelledi

NUMARALARDAN BİRİNİ DAİRE İÇİNE ALINIZ

## Ek-4 Etik Kurul Onay Formu

### GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

|                                      |                           |                                                                              |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ</b> | <b>ETİK KURULUNUN ADI</b> | Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                       |  |  |  |  |  |  |
|                                      | <b>AÇIK ADRES</b>         | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara |  |  |  |  |  |  |
|                                      | <b>TELEFON</b>            | 0312 202 69 58                                                               |  |  |  |  |  |  |
|                                      | <b>FAKS</b>               | 0312 202 46 73                                                               |  |  |  |  |  |  |
|                                      | <b>E-POSTA</b>            | tipetikkurul@gazi.edu.tr                                                     |  |  |  |  |  |  |

|                          |                                                                          |                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--|--|--|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> | <b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>                                             | Romatoid artritte ekstraartiküler bulguların hastalık aktivitesi ve klinik parametrelerle ilişkisi |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|                          | <b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</b>                 | Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK                                                                       |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|                          | <b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ</b> | İç Hast. Anabilim Dalı-Romatoloji BD / GÜTF                                                        |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|                          | <b>DESTEKLEYİCİ (Varsa)</b>                                              |                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|                          | <b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>                                                 | Anket çalışmaları – Uzmanlık tezi                                                                  |                                                 |                                                      |                                                  |  |  |  |
|                          | <b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>                                     | <b>TEK MERKEZ</b><br><input checked="" type="checkbox"/>                                           | <b>ÇOK MERKEZLİ</b><br><input type="checkbox"/> | <b>ULUSAL</b><br><input checked="" type="checkbox"/> | <b>ULUSLARARASTI</b><br><input type="checkbox"/> |  |  |  |

|                                 |                                 |               |               |                                            |                                    |                                |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b> | <b>Belge Adı</b>                | <b>Tarihi</b> | <b>Ver.No</b> | <b>Dili</b>                                |                                    |                                |
|                                 | <b>ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ</b>      | 26.06.2020    | 1             | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | <b>AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU</b> | 26.06.2020    | 1             | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |

|                                       |                                          |                                     |
|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b> | <b>Belge Adı</b>                         | <b>Açıklama</b>                     |
|                                       | <b>ARAŞTIRMA BÜTÇESİ</b>                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                       | <b>BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</b> | <input type="checkbox"/>            |
|                                       | <b>DİĞER</b>                             | <input type="checkbox"/>            |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:</b> 497                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Toplantı tarihi:</b> 07.08.2020 |
|                        | <p>Romatoid artritte ekstraartiküler bulguların hastalık aktivitesi ve klinik parametrelerle ilişkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemlerinin incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> |                                    |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                |                                                                      |              |                                                                  |                                                                  |                                                                                                      |                            |             |  |  |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------|--|--|
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>              |                                                                      |              |                                                                  |                                                                  | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                            |             |  |  |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>          |                                                                      |              |                                                                  |                                                                  | Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN                                                                         |                            |             |  |  |
| <b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>                       | <b>Uzmanlık Alanı</b>                                                | <b>Kurum</b> | <b>Cinsiyet</b>                                                  | <b>Araştırmayla İlişkisi</b>                                     | <b>Katılım</b>                                                                                       |                            | <b>İmza</b> |  |  |
| Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN<br>BAŞKAN         | Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı<br>Farmakoloji Bilim Dr. | GÜTF         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | H <input type="checkbox"/> |             |  |  |
| Prof. Dr. Gülten TAÇOY<br>BAŞKAN YARD.         | Kardiyoloji Anabilim Dalı                                            | GÜTF         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | H <input type="checkbox"/> |             |  |  |
| Doç. Dr. Murat UÇAR<br>BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE | Radyoloji Anabilim Dalı                                              | GÜTF         | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | H <input type="checkbox"/> |             |  |  |
| Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK<br>FİNCAN             | Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                                      | GÜTF         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | H <input type="checkbox"/> |             |  |  |

| BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE                 |                                                                              |                               |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL<br>ÜYE          | Psikiyatri Anabilim Dalı                                                     | GÜTF                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE       | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı                                             | GÜTF                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN<br>ÜYE       | Tıbbi Genetik Anabilim Dalı                                                  | GÜTF                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU<br>ÜYE    | Genel Cerrahi Anabilim Dalı                                                  | GÜTF                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR<br>ÜYE         | İç Hastalıkları Anabilim Dalı<br>Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı                   | GÜTF                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Aylin SEFİCİ DİNÇEL<br>ÜYE    | Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                                                | GÜTF                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. Ebru ARHAN                    | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları<br>Anabilim Dalı, Çocuk<br>Nöroloji Bilim Dalı | GÜTF                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Elçin Özgür BÜYÜKATALAY<br>ÜYE | Biyofizik Anabilim Dalı                                                      | GÜTF                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Uzm. Dr. Emine AVCI<br>ÜYE              | Halk Sağlığı                                                                 | Halk Sağlığı<br>Genel<br>Müd. | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK<br>ÜYE | Hukukçu                                                                      | Hacı Bayram<br>Veli<br>Üniv.  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| İ. Nüket EKŞİ<br>ÜYE                    | Sivil Temsilci                                                               | -                             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |  |