

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

**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB VEYA
ABATACEPTİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Özgür Özçelik

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

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

**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB VEYA
ABATACEPTİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**Dr. Özgür Özçelik
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr Sedat Kiraz**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada bana manevi ve bilimsel olarak destek olan, uzmanlık eğitimime katkıları olan Sayın Prof. Dr. Sedat Kiraz'a,

Tezin planlanması, yürütülmesi ve yazım sürecinde değerli katkılarını aldığım Sayın Prof.Dr. İhsan Ertenli'ye, Doç.Dr. Şule Bilgen Apraş'a, Doç.Dr. Umut Kalyoncu'ya ve Doç.Dr. Ömer Karadağ'a, eğitimime katkısı olan saygıdeğer öğretim üyelerimize, beraber çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Uzm.Dr Metin Işık, Uzm.Dr Levent Kılıç ve Uzm.Dr İsmail Doğan olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Birçok şeyi paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplanma aşamasında bana yardım eden tüm romatoloji poliklinik çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen çok sevdiğim aileme,

Her zaman desteğini, sabrını, sevgisini ve anlayışını benden esirgemeyen, her konuda olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinde de yardımını esirgemeyen hayatımın anlamı, hayat arkadaşım eşime ve aramıza katılacak kızım Defne'ye sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

ÖZÇELİK Ö., Romatoid artrit tedavisinde rituksimab veya abataceptin etkinliği ve güvenilirliği : Retrospektif çalışma, Ankara, 2013

Romatoid artrit eklem inflamasyonu ve hasarıyla giden otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit tedavisinde kılavuzlar yenilenmesine rağmen anti-TNF dirençli hastalarda hangi ilacın seçileceği henüz ortaya konmamıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi romatoloji bilim dalı polikliniğinde temmuz 2007 ile mart 2013 tarihleri arasında takip edilen, 1987 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine uyan romatoid artrit hastalarından 86 rituksimab ve 27 abatacept alan hastaların verilerinin retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır. Hastaların başlangıç ve takip romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrulin peptid(anti-CCP), globulin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c reaktif protein (CRP), hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) değerleri, hasta global vizuel analog skala (VAS) ve doktor global VAS değeri, sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skoru, şiş ve hassas eklem sayısı ve başlangıç el-ayak grafisindeki erozyon varlığı ve hastalarda görülen yan etkiler kaydedildi. Hastalar temelde anti-TNF ilaç kullanması durumuna göre de ikiye ayrıldı. Rituksimab alan hastalarda ilk 6 aylık kontrolde HAQ skoru ve anti-CCP değeri dışında tüm değerlerde istatistiksel anlamlı iyileşme saptandı. Akut faz cevabında iyileşmenin 6. kontrolde dahi devam ettiği gözlemlendi. Hasta global VAS skorunun hesaba katılmadığı DAS28-3 ESR ve CRP değerlerinde 5 kontrolde anlamlı düşüş saptandı. Rituksimab alan hastaların takip süresi boyunca sadece 1 hasta (%1) ampiyem sonrası ölmüştür. %6 oranında görülen alerji dışında önemli yan etki saptanmamıştır. Hastaların 6 aylık takip oranı %92, 1 yıllık takip oranı ise % 76 olarak geldi. Önemli randomize kontrollü çalışmalar ve biyolojik kayıt sistemleriyle karşılaştırıldığında rituksimab etkin ve güvenilir bulunmuştur. Abatacept alan hastaların verileri de benzer şekilde incelenmiştir. Hasta sayısının az olmasına rağmen ilk kontrolde akut faz cevabında, şiş ve hassas eklem sayısı ve DAS28-3 değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bununla birlikte %11 infüzyon reaksiyonları dışında ciddi yan etkiyle

karşılaşılmalıdır. Sonuç olarak rituksimab ve abatacept romatoid artrit tedavisinde etkili ve güvenilir bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, rituksimab, abatacept, anti-TNF direnci

ABSTRACT

ÖZÇELİK Ö., Efficacy and safety of rituximab or abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: retrospective study, Ankara, 2013

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that characterised with inflammation and damage of joints. It is not clear that which drug will be chosen when there is resistance to anti-TNF drugs, however guidelines of rheumatoid arthritis treatment are updated. This study included, 113 rheumatoid arthritis patients who were matching 1987 ACR criteria and referred to Hacettepe University Medicine Faculty between July 2007 and March 2013, 86 of them used rituximab and 27 of them used abatacept. Data of patient was analysed retrospectively. Rheumatoid factor, anti-CCP, globulin, sedimentation, CRP, DAS28 scores, patient global VAS and doctor global VAS score, HAQ score, swollen and tender joint count, and baseline erosion status of hand-foot x-ray were noted in baseline and follow-up. Patients basically were divided into two groups according to anti-TNF drug use. There was improvement in all parameters of patient using rituximab except HAQ score and anti-CCP in first six month control. Acute phase response improvement were even achieved in sixth control of rituximab. DAS28-3 ESR and CRP in which patient global VAS score is not counted, was improved statistically significant during five control. Only one patient died because of empyema. There was no serious adverse event with the exception of allergic reactions in %6 of patients. Six months follow up ratio was % 92 and one year follow up was %76. When compared with randomised controlled trials and biological registry we found that rituximab is efficient and safe. Patient using abatacept were also analysed like rituximab. Although there was fewer patient, we found statistically significant improvement of acute phase response, tender and swollen joint count, DAS28-3 scores in first control of 3-6 months. There was no serious reactions except acute infusion reactions of % 11 patient. In conclusion, we found that abatacept or rituximab is efficient and safe in rheumatoid arthritis treatment both in anti-TNF and non-biological DMARD resistance.

Key words: Rheumatoid arthritis, rituximab, abatacept, anti-TNF resistance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid artrit	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Etyoloji	2
2.1.2.1. Genetik.....	3
2.1.2.2. Cinsiyet	3
2.1.2.3 Sigara.....	4
2.1.2.4 İnfeksiyon.....	4
2.1.2.5. Gebelik ve RA	5
2.1.3. Patoloji ve Patogenez	6
2.1.5 Romatoid artrit klinik özellikleri	10
2.1.6 Labaratuvar bulguları	12
2.1.6.1 Serolojik ve immünolojik bulgular	12
2.1.6.2 Akut faz cevabı	14
2.1.7 Radyoloji	14
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.9 Romatoid artrit hastalık aktivitesi ve klinik izlem	17
2.1.9.1 Hastalık aktivite indeksleri.....	19
2.1.9.2 EULAR RA cevap ve remisyon kriteri.....	20
2.1.10. Tedavi	22
2.1.10.1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	23
2.1.10.2 Glukokortikoidler	23
2.1.10.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	24

2.1.10.4 Altın tuzları ve D-penisilamin.....	28
2.1.10.5. Azotiyopurin	29
2.1.10.6. Biyolojik ilaçlar	29
2.2 Rituksimab	34
2.3. Abatacept.....	38
3. MATERYAL VE METOD	42
4. BULGULAR.....	46
4.1 Rituksimab	46
4.2. Abatacept.....	59
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABA	: Abatacept
ACPA	: Anti sitrulin peptid antikor
ACR	: American College of Rheumatology
AİM	: Abatacept in inadequate responders to metotreksat
Anti-CCP	: Anti siklik sitrulin peptid
ATAİN	: Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF İnadequate Responder
CDAİ	: Klinik hastalık aktivite indeksi
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C reaktif protein
DANCER	:Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA
DAS 28	: Hastalık aktivite skoru 28
DMARD	: Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
Gİ	: Gastrointestinal
HAQ	: Sağlık değerlendirme anketi
HCQ	: Hidroksiklorokin
İG	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
JCV	: John Cunningham virus
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MMP-1	: Matriks metalloproteaz 1
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NSAİD	: Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
PEG	: Poli etilen glikol
PML	: Progresif multifocal lökoensefalopati
PMR	: Polimyaljiye romatika

PTPN22 : Protein tirozin fosfataz N22
RA : Romatoid artrit
REFLEX : Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab
RF : Romatoid faktör
RTX : Rituksimab
SDAI : Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi
SLE : Sistemik lupus eritematozus
TNF : Tümör nekroz faktör
USG : Ultrasonografi
VAS : Vizuel analog skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların dönemlere göre ilaç kullanım durumu	43
Şekil 2. Rituksimab kullanımında yüzde olarak ilaçta kalma oranı	58
Şekil 3. Rituksimab kullanımında sayısal olarak ilaçta kalma durumu.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. RA gelişimini tetikleyen infeksiyon etkenleri	5
Tablo 2. RA gelişiminde önemli risk faktörleri.....	5
Tablo 3. RA sınıflandırma kriterleri	9
Tablo 4. Romatoid artrit ayırıcı tanısı	17
Tablo 5. SDAI ve CDAI özellikleri	20
Tablo 6. EULAR DAS28' e göre cevap durumu.....	44
Tablo 7. Rituksimab alan hastaların demografik özellikleri n:86.....	46
Tablo 8. Rituksimab alan hastaların ek hastalıkları n:86	48
Tablo 9. Rituksimab öncesi anti- TNF alan hastaların özellikleri	48
Tablo 10. Rituksimab öncesi kullanılan anti-TNF ilaçlar ve süresi.....	49
Tablo 11. Rituksimab öncesi anti-TNF tedavisi alan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu.....	50
Tablo 12. Rituksimab öncesi anti-TNF almayan hastaların dönemlere göre DMARD ve steroid kullanım durumu.....	51
Tablo 13. Rituksimab kür sayısı, ortama doz ve kontrollere geliş süre ortalaması	52
Tablo 14. Rituksimab alan hastaların başlangıç el ve ayak grafilerindeki erozyon durumu	53
Tablo 15. Rituksimab alan hastaların başlangıç ve kontrol muayene ve takip değerleri.....	54
Tablo 16. 5, 6 ve 7. kontrollerdeki takip değerleri.....	55
Tablo 17. Rituksimab alanların kontrollerdeki DAS28 ESR ve CRP değerlerinin başlangıca göre cevap durumu	56
Tablo18. Rituksimabın yan etki profili.....	57
Tablo 19. Rituksimab alanlarda takip değerlerinin eşleştirilmiş T test analizi	59
Tablo 20. Abatacept alan hastaların demografik özellikleri	60
Tablo 21. Abatacept alanlarda ek hastalıklar	61
Tablo 22. Abatecept öncesi Anti-TNF tedavisi alan hastaların özellikleri	61
Tablo 23. Abatacept öncesi kullanılan anti-TNF ilaçlar; sayı n (%) ve süresi	62

Tablo 24. Abatacept öncesinde anti-TNF tedavisi alan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu.....	63
Tablo 25. Abatacept anti-TNF tedavisi almayan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu.....	64
Tablo 26. Abataceptin ortalama doz miktarı ve kontrol süresi	65
Tablo 27. Abatacept kullanan hastaların başlangıç el ve ayak grafilerindeki erozyon varlığı	65
Tablo 28. Abatacept alan hastaların başlangıç ve takip değerleri	66
Tablo 29. Abatacept kullananların 1. kontroldeki cevap oranı	67
Tablo 30. Abatacept alanlarda yan etki profile.....	67
Tablo 31. Abatacept alan hastaların takip değerlerinin Wilcoxon analizi	68

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA); persistant sinovit, sistemik inflamasyon ve otoantikokorlarla karakterize bir hastalıktır [2]. Erişkinlerin %0.5-1'ini etkilerken yıllık 100000 kişide 5-50 yeni vaka görülür (3). Etyolojisinde genetik ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır.

RA patolojisinde T ve B hücreleri önemli bir yere sahiptir. Romatoid artritli hastaların sinoviyal membranları hiperplazi, vaskülarite artışı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu infiltrasyonda özellikle hücre bağımlı immün cevapta önemli rol oynayan CD4+ T hücreleri yer alır (40). Aktive olan CD4+ T hücreleri ayrıca CD40 ve CD28 aracılığıyla B hücrelerini uyararak romatoid faktörü (RF) de içeren immünglobulinler üretilmesini sağlar (45).

Ritüksimab, yüksek affiniteli kimerik CD20'ye spesifik monoklonal otoantikordur. Fare antihuman monoklonal anti-CD20 antikorumun değişken bölgesinin hafif ve ağır zincirinin, insan immünglobulinin kappa hafif zincir ve gama ağır zincir sabit bölgesinin birleşmesinden oluşur (202).

Abatacept, CTLA-4 Ig, CD28 ile CD80/86 sinyal yolağındaki T hücresi kostimülatör sinyalini düzenlemek için üretilen bir füzyon proteindir. CTLA-4'ün hücre dışı bağlama domainin insan IgG1'in ağır zincir sabit bölgesine füzyonunu içerir. IgG1'in eklenmesi CTLA-4'ün çözünmesini sağlar, böylece CD80/86 için çözünür reseptör oluşur. Abatacept antijen sunucu hücrelerdeki CD80'e CD28'den daha istekli bağlanır, böylece CD28 sinyalini inhibe eder. Abataceptin CD80/86'ya bağlanması T hücre proliferasyonunun down regülasyonuna ve humoral immün cevabın inhibisyonuna neden olur (221).

Bu çalışmada anti-TNF tedavisine veya non-biyolojik DMARD tedavisine dirençli RA hastalarında, tedavinin devamında tercih edilen ritüksimab veya abataceptin etkinlik ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid artrit

Romatoid artrit (RA) yaklaşık iki yüzyıldan fazla süredir klinik antite olarak bilinen otoimmün bir hastalıktır [1]. Romatoid artrit; persistant sinovit, sistemik inflamasyon ve otoantikorlar (özellikle romatoid faktör ve sitrulin peptide karşı) ile karakterize bir hastalıktır [2].

2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit erişkinlerin %0.5-1.0'ni etkilerken yıllık her 100000 kişide 5-50 yeni vaka görülür [3]. Kadın/erkek oranı 3/1'dir. Prevelansı yaşın artmasıyla artış göstermektedir ve 65 yaşında kadınlarda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Bu durum hormonal faktörlerin rol alabileceğini göstermektedir [4].

Romatoid artrit dünya genelinde görülür [5]. Kuzey Amerika yerli kabileleri gibi bazı gruplar yüksek risk altındadır [6]. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki kafkas toplulukları Asya ülkelerinde gözleneneye göre daha yüksek RA prevelansına sahiptirler. En düşük prevelans ise Afrika kökenli toplumlardadır [7].

Bazı çalışmalar romatoid artrit prevelansının yirminci yüzyılın ikinci yarısında anlamlı bir şekilde azaldığını ve son 20-30 yılda ise tekrar arttığını göstermektedir. Bu varyasyon klinik olarak farkedilmeyecek kadar küçük olsa da RA etyolojisine yeni görüş açıları sunabilir. Zaman içinde oluşan insidans varyasyonu genetik temellere sahip gibi durmamaktadır. Daha çok çevresel faktörler sorumlu gibi görünmektedir [8].

2.1.2. Etiyoloji

RA'in etyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etyoloji sözkonusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, infeksiyonlar, travma ve stresin etyolojik rolleri araştırılmaktadır [9].

2.1.2.1. Genetik

İkiz çalışmaları, monozigot ikizlerde %30, dizigot ikizlerde ise %5 oranında RA görüldüğünü göstermektedir. İkiz ve aile çalışmaları RA'ya yatkınlığın %60 kadarında genetik faktörlere bağlı olduğunu ve HLA bölgesini içeren genler, özellikle HLADRB-1, hastalığa yatkınlığın neredeyse yarısının genetik komponentini oluşturduğunu göstermektedir [10]. RA ile HLADRB-1 ilişkisi 27 yıl önce bulundu ve o zamandan beri birçok kez çalışıldı ve detaylandırıldı [11]. Ortak epitop hipotezi, birçok toplumda RA ile ilişkili bulunmuş HLADRB-1 alellerin ortak kısa amino asit sekansını ifade etmektedir [12]. HLADRB1 alelleri, HLADR beta zincirindeki 70-74 bölgesindeki 5 amino asit sekansı, ciddi RA ile ilişkili bulunmuştur [12-15].

Ortak epitop ile RA arasındaki ilişkinin mekanizması net değildir. Hipotezler, artritogenik antijenlerin sunumuna [16] veya T hücre seleksiyonundaki rolüne atfedilmektedir [17]. Diğer muhtemel açıklamalar ise ortak epitopun mikrobiyal proteinler tarafından taklit edilmesi, ortak epitop içeren HLA molekülleri tarafından T hücre yaşlanması ve ortak epitopun antijen tanıma özelliğinden bağımsız olarak potansiyel proinflamatuvar uyarıcı fonksiyonudur [18],[19].

T lenfositlerde hücre içi sinyal fosfatazını kodlayan gen olan protein tirozin fosfataz N22'in tek nükleotid polimorfizmi (PTPN22) de RA gelişiminde birkaç toplumda artmış risk olarak gösterilmiştir. Ayrıca bu polimorfizm hastalığın progresyonunu artırabilir [20].

2.1.2.2. Cinsiyet

Romatoid artrit kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla görülmektedir [21]. RA'ın cinsiyetten etkilenmesinde yaş bir faktördür, özellikle daha genç yaşlarda güçlü şekilde kadın hakimiyeti vardır [22]. Bu farklılık belki de östrojenin immün sistem üzerindeki etkilerine bağlı olabilir. Östrojen T supressor hücreleri inhibe ederken T helper hücre fonksiyonlarını artırabilir [23]. Ayrıca östrojen reseptörleri sinoviyal hücrelerde ve hafıza T hücrelerinde bulunur, bu reseptörlerde olacak bir polimorfizmin de hastalıkla ilişkisi saptanmıştır [24].

Cinsiyet klinik belirtileri de etkileyebilir. Kadınlarda daha az eroziv hastalık, daha genç başlangıç yaşı ve erkeklere göre genelde daha az ciddi sonuçlara yatkınlıkları vardır [25]. Romatoid artritli kadınlarda hastalık nedenli mortalite erkelere göre daha az iken farklı olarak sjögren sendromu daha fazla görülmektedir [26].

Ortak epitop erkeklerde RA ile ilişkilidir. Erkeklerde daha fazla RF pozitifliği ve yüksek titre anti sitrulin peptid antikor (ACPA) görülmektedir [27].

2.1.2.3. Sigara

Sigara kullanımı, RA gelişiminde özellikle ortak epitop taşıyıcılarında önemli bir risk faktörüdür [28]. Romatoid artrit riski sigara kullanım süresi ve miktarıyla artış gösterir [29]. Yılda kırk paketten daha fazla kullananlar kullanmayanlara göre 2 kat daha fazla RA gelişim riskine sahiptir. Kişi yirmi yıldan daha fazla süredir sigara kullanmasa bile halen yüksek risk grubunda yer alır [30].

RA ve ACPA gelişim riski ortak epitop genine sahip ve sigara içenlerde, sigara içmeyen ve ortak epitop genine sahip olmayanlara göre 21 kat daha fazladır. Bu da sigara ve ortak epitop arasındaki gen-çevresel etkileşimi olduğunu düşündürmektedir [31].

2.1.2.4. İnfeksiyon

İnfeksiyonlar RA oluşumunda önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Şüphelenilen bakteriler arasında proteus mirabilis, mycoplasma türleri, porphyromonas gingivalis yer alır. Periodantal hastalıklar RA ve hastalık ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur [32]. Periodantit ile ilişkili en önemli ajan ise porphyromonas gingivalistir. P. gingivalis peptidil argine deaminaz enzimine sahiptir, bu enzim in vivo ortamda sitrulin peptid oluşumunu sağlar. Böylece ortak epitop taşıyan bireylerde bu peptidler endojen sitruline proteinlere karşı olan toleransı bozarlar. Bu da ACPA oluşumuna ve sonuç olarak RA gelişimine neden olur [33].

Tablo 1. RA gelişimini tetikleyen infeksiyon etkenleri [34]

Human parvovirus B19	Mycoplasma
Rubella virus	Mycobacterium tuberculosis
Human retrovirus	Escherichia coli
Alfavirüs	Proteus mirabilis
Hepatit B virüsü	Porphyromonas gingivalis
Ebstein-Barr virüsü	Borrelia burgdorferi

2.1.2.5. Gebelik ve RA

Romatoid artritli kadınlarda gebelikle birlikte semptomlarda %75 oranında azalma olur [35]. İlk trimestirle birlikte rahatlama başlarken doğumdan sonraki üçüncü ayda semptomlar geriye döner. Gebelik sırasında RA başlama riskinde azalma vardır [36]. Doğum yapmamış olmak RA gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur [37].

Tablo 2. RA gelişiminde önemli risk faktörleri [38]

<ul style="list-style-type: none">• Kadın cinsiyet• Nulliparite veya doğum sonrası ilk üç ay• Erkeklerde düşük androgen veya yüksek östrogen• Yirmi yıldan fazla günde yirmi beş adetten fazla sigara kullanmak. HLADRB-1 bağımlı olarak relatif risk 15 kata çıkabilir.• Çevresel antijenlere uzamış maruziyet (örnek, infeksiyon patojenlere)• Şehirde yaşamak• anti-ACPA• birinci derece akrabada RA olması. Relative risk 1.5• HLADRB-1 ve PTPN22 alellerine sahip olmak

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

Romatoid artritli hastaların sinoviyal membranları hiperplazi, vaskülarite artışı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu infiltrasyonda özellikle hücre bağımlı immün cevapta önemli oynayan CD4+ T hücreleri yer alır [39]. Genetik çalışmalarda romatoid artrit ile major histokompabiliti kompleks sınıf iki antijeni HLA-DRB1*0404 VE DRB1*0401 arasında güçlü bağlantı saptanmıştır [40]. HLA sınıf iki moleküllerinin en önemli görevi antijenik peptitlerinin CD4+ T hücrelerine sunumunu yapmaktır [12]. Bu antijenler viral protein gibi eksojen antijenler olabileceği gibi sitruline olmuş peptid, insan kartilaj glikoprotein 39 ve ağır zincir bağlayıcı protein gibi moleküller olabilir [41].

Antijen bağımlı CD4+ T hücreleri monosit, makrofaj, sinoviyal fibroblastları CD69 ve CD11 hücre yüzeyi sinyali aracılığıyla İL-1, İL-6, TNF alfa ve matriks metalloproteaz salgılayacak şekilde uyarırlar [42]. İL-1, İL-6 ve TNF alfa romatoid artritte inflamasyonu yöneten anahtar sitokinlerdir. Aktive olan CD4+ T hücreleri ayrıca CD40 ve CD28 aracılığıyla B hücrelerini uyararak romatoid faktörü (RF) de içeren immünglobulinler üretilmesini sağlarlar [43]. Aktive olmuş olan makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve bu hücrelerin ürünleri anjiogenezi uyarabilirler. Bu da romatoid artritli hastaların sinoviyalarında olan vaskülarite artışını açıklar. Sinoviyumdaki endotel hücreleri aktive edilir ve adezyon molekülleri ekspres ederler, böylece eklem içine inflamatuvar hücrelerin toplanmasına destek olurlar [39].

Romatoid artrit genetiği ve otoantikör varlığı adaptif immün sistemi erken patogenezin merkezine yerleştirmektedir. Sinoviyal ortamda bol miktarda T hücresi olmasına rağmen T hücrelerinin fonksiyonel rolü yeterince anlaşılmamıştır [44]. Sinoviyumda romatoid artrit hastalığında bol miktarda myeloid hücreler ve T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu için gerekli olan sitokinler (İL-12, 15, 18 ve 23), HLA iki sınıf molekülü ve kostimülatör molekülleri ekspres eden plazmasitoid dendritik hücreler bulunur [45]. Kendi sitruline proteinlerine karşı otreaktif T hücreleri gösterilmiştir. Sinoviyal T hücre oligoklonatizi, germinal merkez reaksiyonu ve B hücresi hipermutasyonu devam eden yerel antijen spesifik, T hücre temelli B hücre

yardımını öne sürmektedir [46].

Romatoid artrit T helper tip 1 hücreler tarafından yönlendirildiği genel olarak söylene de tip 17 T helper hücreleri üzerinde son zamanlarda artmış bir ilgi söz konusudur. Bu hücreler İL-17A, 17F, 21, 22 ve TNF alfa üretmektedir [47]. Makrofaj ve dendritik hücre kaynaklı transforming growth faktör (TGF) ve İL-1beta, 6, 21 ve 23 Th17 hücre dönüşümü için ortam yaratırken regülatör T hücrelerinin differansiyasyonunu baskılar. Böylece T hücre metabolizmasını inflamasyona yönlendirir. TNF alfa ile fibroblastların ve kondrositlerin aktivasyonunda rol oynayan İL-17A klinik çalışmalarda şu an hedef noktadır [48]. Romatoid artritli hastaların dokularında saptanan regülatör T hücreleri kısıtlı fonksiyona sahiptir [49]. Th17 ve regülatör T hücreleri arasında olan bu dengesizlik regülatör hücreleri engelleyen lokal TNF alfa ile bağlantılıdır [50].

Maksimum T hücre cevabı için ikincil sinyaller gerekmektedir. Kostimülatör moleküllerden ikisi RA' de sinoviyal T hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilen CD28 ve CD40'dır [51]. Kostimülasyon T hücre aktivasyonunda önemli rol oynar. Antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri) reseptör veya koreseptör (CD28/CD80, 86, intrasellüler adezyon molekül-1 gibi) aracılı kostimülasyon yapmadığında enerji ve yetersiz aktive olan T hücrelerinin ölümüne neden olur [52].

Humoral adaptif immünite romatoid artrit bir parçasıdır. Plazmablastlar ve plazma hücreleri sinoviyumda ve eklem yanındaki kemik iliğinde geniş bir şekilde yerleşmiştir [53]. CD20+ B hücrelerinin patojenik rolü rituximabın etkili olmasıyla gösterilmiştir. Ayrıca otoantikor seviyesinin tedavi sonrası değişmesi gibi klinik gözlemler B hücrelerinin patogenezdaki rolünün otoantikor üretiminden antijen sunumuna ve sitokin üretimine (İL-6, TNF alfa, lenfotoksin gibi) uzandığını göstermektedir [54].

Doğal immünite hücreleri olan makrofajlar, mast ve natural killer hücreleri sinoviyal membranda bulunurken, nötrofiller ise daha çok sinoviyal sıvı içinde bulunurlar. Makrofaj koloni uyarıcı faktör, granülosit koloni uyarıcı faktör ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör bu hücrelerin maturasyonunu artırır, onların kemik iliğinden sinoviyuma geçmesini sağlarlar

[55]. Özellikle makrofajlar sinovitin merkez hücrelerindedir. Etkisini, sitokinler (TNF alfa, İL-1, 6, 12, 15, 18 ve 23), reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünleri salgılayarak, prostanoid ve matrix yıkan enzimler üreterek, fagositoz ve antijen sunumuyla gösterir. Klinik olarak efektif biyolojik ajanlar sinoviyuma makrofaj infiltrasyonunu azaltır [56].

Nötrofiller sinovite prostaglandinler, proteaz ve reaktif oksijen ürünleri sentezleyerek katkıda bulunurlar [57]. Toll like reseptör, Fc reseptör gama ve Fc reseptör epsilon aracılığıyla yüksek seviyede vazoaktif aminler, sitokinler, kemokinler ve proteaz üreten mast hücreleri de rol oynamaktadır [58].

Birçok sinoviyal hücre popülasyonundan salgılanan sitokinler RA patolojisinin merkezinde yer alır. TNF alfa sitokinlerin aktivasyonunda ve kemokinlerin ekspresyonunda, endotel hücresi adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, sinoviyal fibroblastların korunmasında, anjiogenezisin kolaylaştırılmasında, regülatör T hücrelerinin baskılanmasında ve ağrının indüksiyonunda önemli rol oynar [59]. Benzer şekilde İL-6 lokal lökosit aktivasyonu ve otoantikör üretimini yönlendirir fakat akut faz cevabını, anemi, kognitif disfonksiyon ve lipid metabolizması disfonksiyonu gibi sistemik etkileri de yönlendirir.

Hiperplastik sinoviyum romatoid artritte kartilaj hasarının major destekleyicisidir. Sinoviyumun protektif etkilerinin kaybolması (lubricin ekspresyonunun azalması) kartilaj yüzeyinin protein bağlama karakteristiğini değiştirir böylece fibroblast benzeri sinovisitlerinin adezyonunu ve invazyonunu kolaylaştırır [60]. Fibroblast benzeri sinovisitlerin matriks metalloproteaz sentezi (özellikle MMP-1, 3, 8, 13, 14 ve 16) tip iki kollajen ağının ayrışmasını kolaylaştırır bu durum da glikozaminoglikan içeriği ve su retansiyonunu değiştirerek biomekanikal disfonksiyona yol açar [61].

Kemik erozyonu hızlı bir şekilde gelişir ve uzamış, artmış inflamasyonla ilişkilidir [62]. Sinoviyal sitokinler özellikle makrofaj koloni stimüle edici faktör ve NF-KB reseptör aktivatörü (RANKL) osteoklastların differansiasyonunu ve eklem kartilajına yakın periost yüzeyine invazyonunu kolaylaştırır [63]. TNF alfa ve İL-1, 6 ve potansiyel olarak 17, osteoklast

aktivasyonunu ve differansiasyonunu arttırır [64]. Mekanik faktörlerin de erozyon oluşumunda yeri vardır. İkinci ve üçüncü metokarpofalengial eklemler gibi mekanik olarak incinebilir alanlar erozyona daha yatkındır [65].

2.1.4. Romatoid artrit tanısı

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 1987 kriteri romatoid artritli olan hastaların erken dönemde inflamatuvar artritinin sınıflandırmasında düşük duyarlılık ve özgüllüğü ile kısıtlıydı [66]. Kriterler çok erken evre artritli olup sonrası romatoid artrit geliştiren hastaları belirleme konusunda başarısızdı [67]. Erken artritte etkili tedavi, hastaların 1987 kriterlerinin karşılımlarını engellediği veya geciktirdiği gibi eroziv eklem hasarı ve eklem dışı hastalık olan iki kriter modern tedaviyle engellenen geç belirtilerdir [68].

Sonuç olarak ACR ve EULAR erken romatoid artrit için eklem tutulumunu, otoantikör durumunu, akut faz cevabını ve hastalık süresini içeren yeni sınıflandırma kriterleri planladılar.

Tablo 3. RA sınıflandırma kriterleri [69]

RA SINIFLANDIRMA KRİTERİ	
A. Eklem tutulumu	Puan
1 büyük eklem tutulumu	0
2-10 büyük eklem tutulumu	1
1-3 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
10 eklem tutulumu (en az bir tanesi küçük eklem olacak)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük titrede RF veya ACPA pozitifliği	2
Yüksek titrede RF veya ACPA pozitifliği	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomların süresi	
<6 haft	0
≥6 hafta	1

Değerlendirmeye alınacak hastalar;

1. En az bir ekleminde klinik olarak sinovitin (şişlik) tespit edilmiş olması
2. Sinoviti açıklayacak herhangi bir başka hastalığının olmaması

RA tanısı için toplam skorun $\geq 6/10$ olması gerekmektedir. Daha önce 2010 kriterlerini karşılayan öyküsü olan romatoid artrit benzeri eroziv hastalığı olan hastalar da RA olarak sınıflandırılmalıdır. Hastalar $<6/10$ skora sahip olsalar da zaman içinde kriterleri karşılayabilirler. Eklem tutulumu muayenede şiş veya hassas eklemi ifade etmektedir ve bu durum sinovitin görüntülemesiyle de doğrulanabilir. Distal interfalangial eklemler, birinci karpometakarpal eklemler ve birinci metatarsofalangial eklemler hesaplama dışındadır. Düşük serolojik değer üst limitin üç katından az olması, yüksek serolojik değer ise üç katından fazla olmasını ifade eder [69].

2.1.5. Romatoid artrit klinik özellikleri

Romatoid artrit tek bir klinik belirti göstermeyen heterojen bir hastalıktır [70]. % 10 hasta akut ciddi, %20 hasta subakut başlangıç gösterirken, yaklaşık %70 hastada belirti ve semptomların başlangıcı sinsi olabilir. Epizodik veya palindromik başlangıç da tanımlanmıştır. RA simetrik büyük ve küçük eklemlerin poliartritine neden olur [71]. En çok etkilenen eklemler metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve metatarsofalangeal eklemler gibi periferik eklemlerdir. Ayrıca el bileği, dirsek, omuz, temporamandibular ve kostakondral eklemler, kalça, diz ve ayak bilekleri de etkilenebilir. Atlanto-axial, atlanto-occipital eklemleri içeren servikal omurga ve faset eklemler de etkilenebilir. Zıt olarak torasik ve lumbosakral omurgalar ve ilginç şekilde distal interfalangeal eklemler tutulmaz [72].

Halsizlik ve sabah tutukluğu gibi sistemik semptomlar neredeyse tüm hastalarda görülür. Ateş ve kilo kaybı ise daha nadirdir. Erken hastalıkta, eklem hassasiyeti ve şişmesi siktir, fakat eklem kızarıklığı daha çok kristal artropatilerin özelliğidir. Eklem hasarı ve subkutanöz nodüller, vaskülit, splenomegali, akciğer hastalığı gibi eklem dışı bulgular sonra gelişir. RA osteoartrit ve diğer inflamatuvar olmayan eklem hastalıklarına göre semptomları karakteristik olarak sabah daha kötüdür ve genellikle saatler

sürmektedir. Klinik gidiş hastadan hastaya farklılık gösterir. Polisiklik patern yaklaşık olarak %70 hastada görülür. Bu paternde devam eden hastalık değişik derecelerde alevlenmeler ve inkomplet remisyonlarla karakterizedir. % 20 hastada ise tek atak ve 1 yıldan fazla süredir olan remisyonla karakterizedir. Progresif eklenen eklem tutulumuyla aralıksız devam eden hastalık süreci %10 hastada görülür ve belki de en yıkıcı olandır [73].

Romatoid artritte semptomlar eklemler ile sınırlı değildir. RA sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artrit eklem dışı tutulumunun en sık formu subkutanöz nodüllerdir. Nodüller solid, ağrısız, keskin sınırlı, genellikle 3-4 cm' den büyük değil ve genellikle mekanik baskıya maruz kalan dirsekler, parmakların dorsumu veya aşil tendonu gibi ekstansör yüzeylerde olurlar. Nodül patolojisi steril granülamatöz inflamasyondur.

Diğer eklem dışı bulgulardan inflamatuvar zeminde gelişen anemi, trombositoz, splenomegali ve lökopeniyle birlikte olan Felty sendromu, genellikle uzun süren hastalık, eklem erozyonları ve yüksek titre romatoid faktörle birlikte görülür. Pulmoner tutulum sıktır ve kendisini plevral effüzyon, nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı şeklinde gösterir. Cilt ülserlerine neden olan romatoid vaskülit gelişen tedavilerle birlikte nadir görülmesine rağmen, halen yıkıcı bir belirtidir. Göz tutulumu hastaların %10-30' unu etkileyen keratokonjunktivitis sicca veya kuru göz sendromu şeklinde kendini gösterir. Daha az şekilde episiklerit, skleromalazi ve perforasyona neden olabilen sklerit ve korneada incelmeye neden olur. Sistemik amiloidoz eski ana kitaplarda potansiyel komplikasyon olarak bahsedilse de günümüzde açıkça sık olmayan bir durumdur. Böbrek belirtileri tipik değildir, eğer görülürse ilaç yan etkisi veya sistemik lupus eritematosus ile beraber overlap sendromu düşünülebilir [74].

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar romatoid artritte beklenenden daha fazla görülür. Çalışmalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette romatoid artrit olanlarda olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla miyokard infarktüsü geçirme riski olduğu belirtilmektedir [75]. MI sonrası ölüm oranı da romatoid artritli hastalarda daha fazladır [76]. Romatoid artritte görülen artmış kardiyovasküler risk patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır, fakat sistemik

inflamasyon, glukokortikoid kullanımı ve ağrıların getirdiği sedanter yaşamın katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Tuzak nöropatiler düşünüldüğünde nörolojik tutulumun sık olduğu söylenebilir. Karpal tünel sendromu el ve üst ekstremitte ağrılarının nedeni olabilir ve aktif eklem inflamasyonu olmayanlarda kafa karıştırıcı bir durum oluşturabilir. Servikal omurga tutulumlu romatoid artritte spinal kord ve beyin kökü etkilenmesi atlanto-aksiyal instabilite ve/veya densin dikey şekilde kranyum içine penetrasyonu olabilir. Özellikle genel anestezi uygulanacaksa servikal omurganın görüntülenmesinin yapılması gerekecektir [73].

Osteoporoz, romatoid artritli hastalarda sık görülen bir klinik belirtidir, fakat patojenik olarak RA ile direkt bağlantısı yoktur. Romatoid artrit orta yaş ve daha yaşlı bayanlarda görülme eğilimi olması, artrite bağlı hareketsizlik, steroid kullanımı gibi tüm nedenler romatid artritteki osteoporoz sıklığında rol oynar [77].

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar testleri tanı koymada yardımcı olmaktadır. Öykü ve fizik muayene sonucu oluşan klinik değerlendirmeyi tamamlayıcı rol oynamaktadır. Ayrıca tedavi yanıtının ve romatoid artrit aktivitesinin izlenmesinde rol oynar.

2.1.6.1. Serolojik ve immünolojik bulgular

2.1.6.1.1. Romatoid faktör

Romatoid faktör, immünoglobulin G (Ig) antikörlerinin Fc bölümünü hedef alan otoantikordur [78]. Yaklaşık yüzde seksen romatoid artritli hasta klinik süreç içinde romatoid faktör pozitifliği gösterirken sadece yüzde kırk hasta hastalığın başlangıcında RF pozitifdir [79]. RF romatizmal hastalıklarda pozitif olabileceği gibi romatizmal olmayan hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de pozitif olabilir. Sjögren sendromunda % 75-95, mikst konnektif doku hastalığında % 50-60, mixed kryoglobulinemide % 40-100, sistemik lupus

eritematosusta % 15-35, polimyozit/dermatomyozitte ise %5-10 olarak RF pozitifliği görülebilir. Romatizmal olmayan hastalıklar ise subakut bakteriyel endokardit, hepatit B ve C enfeksiyonu, sarkoidozis gibi inflatuvar veya fibrozis gösteren akciğer hastalıkları, özellikle B hücreli neoplazmlar olmak üzere maligniteler ve primer biliyer sirozdur [80].

Romatoid faktör pozitif RA hastaları, RF negatif olanlara göre daha agresif, eroziv eklem hastalığı ve eklem dışı bulgular gösterir [81]. Romatoid nodül ve vaskülit neredeyse yalnızca seropozitif romatoid artritli hastalarda görülür [82], bu bulgular artmış mortaliteyle ilişkilidir [83]. Ayrıca radyolojik progresyon başlangıç testlerinde RF pozitif olan hastalar arasında daha hızlı ilerlemektedir [84].

2.1.6.1.2. Anti-CCP antikor

Sitruilin, argininin posttranslasyonel modifiye ve deamine edilmiş halidir [85],[86]. Argininin sitruline dönüşümü peptidil deaminaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve bu enzimin memelilerde PAD1-4 ve PAD6 olmak üzere beş izoformu vardır [86],[87]. Dokuda sitrulinizasyon epitelyal keratinizasyon, inflamasyon ve apoptozis zemininde fizyolojik bir süreçtir [85],[86],[87]. Romatoid artritte sinoviyumdaki T ve B hücrelerinde, makrofajlarda, nötrofillerde ve sinoviyal fibroblastlarda PAD2 ve PAD4 izoformlar yer alır [85],[87]. Filaggrin, fibrin veya vimentin gibi sitruline olmuş proteinler sinoviyal dokularda fazlaca yer alırlar ve otoantikor oluşumunu yönetirler [88]. Bu otoantijenler anti sitruilin protein (ACPA) oluşumuyla RA otoimmünitesinde rol oynar [85].

Anti-CCP'nin duyarlılığı yüzde elli ile yetmişbeş arasında değişirken özgüllüğü yüzde doksanın üzerine çıkabilmektedir [89]. ACPA klinik belirtiler başlamadan yıllar önce saptanabilir [85]. Anti-CCP antikorları RA dışında otoimmün romatizmal hastalıklar, tüberküloz ve bazen kronik akciğer hastalıklarında pozitif olabilir [90].

ACPA pozitifliği daha ağır ve yıkıcı hastalık süreciyle ilişkilidir [85]. ACPA pozitif hastalar 6-10 yıllık takiplerde daha fazla erozyon gösterir [91].

Romatoid artritte ayrıca anti nükleer antikor, anti-SSA ve anti-SSB gibi

otoantikolar da pozitif saptanabilir. Ayrıca romatoid artritte genelde normal olan karaciğer enzimleri, ürik asit ve idrar analizi bakılmalıdır. Yapılabiliyorsa sinoviyal örnekleme yapılarak, görünüm, viskozite, hücre sayımı açısından değerlendirilmelidir [73]. Sinoviyal sıvıda hücre sayısı 5000-50000 arasında değişir ve çoğunluk nötrofil ağırlıklıdır.

2.1.6.2. Akut faz cevabı

Sedimentasyon ve CRP romatoid artritli hastalarda tanı ve takipte yararlı parametrelerdir. Erken romatoid artritli hastalarda artmış ESR, konvansiyonel DMARD ile tedaviye rağmen takip eden yıllarda büyük eklem hasarı olacağını öngörür [92]. ESR romatoid artritte hastalığın ciddiyeti kadar aktivitesiyle de korelasyon gösterir ve tedaviye cevabın takibinde yararlıdır [93].

CRP hastalığın aktivitesini göstermede önemli bir parametredir. Radyolojik hasar CRP ve ESR yüksekliğinde ilerleyici özellik gösterir, bu durum RF varlığından ve terapötik müdahaleden bağımsızdır [92].

2.1.7. Radyoloji

Romatoid artritte görüntüleme genellikle etkilenen eller, bilekler ve ayakların konvansiyonel radyolojisini içerir. Yerleşmiş hastalığı olanlarda x-ray görüntüleri osteopeni, eklem aralığının daralması ve kemik erozyonlarını içeren anlamlı değişiklikler gösterse de patolojik değişikliklerin sinoviyumu ve kıkırdığı etkilediği erken evresinde x-ray normal olabilir. Bu konvansiyonel görüntülemeler için kritik bir zayıflıktır, çünkü erken evrede yapılan terapötik müdahale kalıcı kıkırdak hasarını önlemede en etkilidir [73].

Konvansiyonel radyografi erozyonlar, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma gibi yapısal anormallikleri göstermede yararlıdır. Metakarpofalengeal ve proksimal interfalengeal eklemlerdeki erozyon 1. yıl sonunda % 15-30 arasında saptanırken 2. yılın sonunda tedaviye cevap vermeyenlerde bu oran %90'a çıkmaktadır [94],[95]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) ile karşılaştırıldığında erozyonları göstermede ve sinoviyum, tendonlar ve kıkırdak gibi önemli

yapıların gösterilmesinde daha az duyarlıdır. 1987 RA sınıflandırma kriterlerinde yer alan el ve bileğin posterior-anterior konvansiyonel radyografisindeki erozyonlar ve kemik erimesinin duyarlılığı %77.2, özgüllüğü %93.7 ve kesinliği %85.5 idi. Bu veriler uzun süreli hastalığı (ortalama 7.7 yıl) olanlardan elde edilmişti [96]. 376 erken artritli hastayı içeren başka bir çalışmada romatoid artrit teşhisinde konvansiyonel radyografi yüksek spesifik (%91.8) fakat çok az duyarlılık (%17.7) göstermekteydi [97]. Semptom başlangıcından üçüncü aya kadar erken artritli olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise konvansiyonel radyografide erozyonlar %12.8 oranında tespit edilirken, birinci yılda bu oran %27.6'ya yükselmektedir [98].

MRG kullanımıyla birlikte inflamatuvar artrit patofizyolojisindeki bilgilerimizde artış oldu. MRG konvansiyonel radyografiye göre 3 boyutlu görüntü sağlayarak kemik ve yumuşak dokuların etkilenen eklemlerle birlikte daha hassas göstermektedir. 55 erken artritli hastalarda yapılan çalışmada MRG konvansiyonel radyografiye göre 7 kat daha fazla metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal erozyonu gösterdi [99]. Bir çalışmada 4 aydır semptomu olan hastaların % 45'inde MRG ile erozyonlar tespit edilmiştir [100]. MRG'de tespit edilen kemik ödemi olması daha sonra gelişecek olan eroziv hastalık için de öngörücü olabilir [101].

Ultrasonografi birçok merkezde klinik değerlendirmede romatologlar tarafından kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. USG sinovitin direkt görüntülenmesi ve değerlendirilmesini sağlar, dolayısıyla tanı konusunda yardımcı olur. Tedavi cevabı veya hastalık aktivitesini değerlendirilebilir. MRG'ye göre avantajı aynı seansta birden çok eklem değerlendirilebilmesidir. İntraartiküler değerlendirmede effüzyon, sinoviyal hipertrofi ve vaskülarite, erozyonlar ve yeni kemik oluşumu yer alırken eklem dışı değerlendirme de ise tenosinovit, entesopati, tendon rüptürü ve bursit yer alır. Normal sinoviyum sonografik olarak değerlendirilemezken, kalınlaştığında sinoviyal ödem derecesine bağlı olarak değişik ekojenitelerde intraartiküler doku olarak görülür. Ödemli sinoviyum düşük ekojenite de görülür ve anekoik bile olabilir, efüzyondan ayırmak zor olabilir. İki teknik ile ayırt edilebilir. Kompresyon sinoviyumu hareket ettiremez ve power doppler

sonografi sinovit içindeki kan akışını görebilir [102].

29 hasta ile yapılan bir çalışmada MRG ile USG'nin direkt karşılaştırmasında, % 75 oranında inflamasyonun olup olmadığı konusunda aynı sonuca ulaşmıştır [103]. Negatif USG bulguları test öncesi RA gelişimi için yüksek ihtimal olan hastalarda yararlı negatif öngörü sağlamaktadır.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir. Bunlar infeksiyonlar, diğer romatolojik hastalıklar, osteoartrit, paraneoplastik hastalıklar olabilir.

Polimyaljiya romatika (PMR), omuz-kalça kuşağı ağrısı ve sedim yüksekliği ile RA ile başlangıçta karışabilir. Fakat periferik eklemlerde şişlik ve hassasiyet, RF pozitifliği romatoid artritte görülürken PMR' de görülmez. Gut ve kalsiyum pirofosfat hastalığı artrosentez yapılmadığında RA ile karışabilir. Özellikle romatoid nodüller ile poliartriküler gut ve tofus karıştırılabilir. Bu karışıklık sinoviyal sıvının polarize mikroskop altında incelenmesiyle giderilebilir. Hepatit C ve hepatit B infeksiyonu romatoid artrittekine benzer şekilde poliartrit yapabilir. Ayrıca RF pozitif sıklığı da RA'ya benzeyebilir. İnfekte bireyler ağrıyla uyumsuz fizik muayene bulgularına sahiptir, ve sıklıkla eklemlerde şişme yoktur. Anti-CCP ölçümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Parvovirüste benzer şekilde RA'ya benzer klinik belirtiler gösterebilir. Seroloji ayırıcı tanıya yardım etmektedir. Sistemik lupus eritematosus da ayırıcı tanıda yer alır, ayrıca iki hastalığın overlap sendromu da olabilir. Erken evrelerde SLE'de görülen artrit RA'daki artritlen ayırt edilemeyebilir. Bazı SLE'li hastalar Jaccoud artropatisi geliştirebilir, ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformitesi ile RA'daki benzer görüntüde olabilir. Fakat Jaccoud artropatisi düzelme gösterirken RA'de ise düzelme olmaz [73].

Tablo 4. Romatoid artrit ayırıcı tanısı [104]

Farklılaşmamış seronegatif poliartrit	K>E	35-65	%10-15RF+	Kronik seronegatif poliartrit, atipik RA veya kriterleri karşılamaz, yüzde 20 RA'ya dönüşürken yüzde 50 remisyon gösterir.
Psöriatrik artrit	K=E	30-55	<%20RF+	Yüzde 10 hasta RA benzeri eklem dağılımı gösterir.
Tofoid gut	M>K	25-70	%95 RF-	Artmış serum ürat ve tofus ayırıcı tanıya yardım eder.
Eroziv inflamatuvar osteoartrit	K>E	>60	RF-(veya yaşa göre normal)	Aralıklı veya devamlı PİP ve DİP eklemleri etkileyen kronik poliartrit. Kendine özgü erozyonu mevcuttur.
Reaktif artrit	K>E	16-50	%95 RF-	Sırt ağrısı, oküler genitoüriner ve gastrointestinal semptomlar ve entezis
Enteropatik artrit	E>K	Her yaş	%95 RF-	%20 hasta periferik artrit geliştirecek. GI semptomlar çıkana kadar ayırım zor.
SLE	K>E	15-40	%10-15 RF+	Kronik deformasyon bırakmayan artrit. ANA+
Polimiyozit/dermatomyozit	K>E	30-60	%95 RF-	Nadiren erken dönemde kronik poliartrit
Skleroderma	K>E	30-50	%95 RF-	Erken dönemde deri bulgularına göre kronik poliartrit ön planda olabilir.
Sarkoid artrit	K>E	20-40	%25 RF+	%15 artrit gelişir. Oligo veya poliartrit tipik olarak ayak bileği ve diz tutulumu
Parvovirüs	K>E	Her yaş	>%10RF+	RA benzeri dağılım gösteren akut poliartrit olur. %10 hastada kronik artrit oluşur

2.1.9. Romatoid artritte hastalık aktivitesi ve klinik izlem

RA çok sayıda eklemi etkileyen ve geniş yelpazede fiziksel aktiviteyi kötüleştiren bir hastalıktır. Ayrıca birçok şekilde ölçülebilen sistemik etkileri olmaktadır. Bu değişkenlerden yola çıkarak klinisyen tedaviye olan cevabı değerlendirebilir. Bu nedenle araştırmacılar inflamatuvar hastalık indeksleri oluşturmuşlardır [73]. Yeni RA tedavi hedefi diğer kronik hastalıklara benzer şekilde planlandı. Yakın zamanlı uluslararası uzman grubu objektif hastalık aktivite indeksleri temel alınarak 'hedefi tedavi et' yaklaşımını önermekte ve remisyon veya düşük hastalık aktivitesini hedef almaktadır [105]. Tedavide ideal hedef tüm hastalarda semptom ve belirtilerin yokluğu ile tarif olan

remisyonu sağlamaktır. Hastalık aktivitesi özürülüğün en güçlü öngörücüsüdür ve RA'de remisyonu sağlamak düşük hastalık aktivitesine oranla bile daha az özürülük ve artmış yaşam kalitesi demektir [106].

RA hastalık aktivitesi indeksleri bazı ölçümleri içermektedir [107].

1. Şiş ve hassas eklem sayısı
2. Ağrı
3. Hasta ve değerlendirici hastalık aktivitesinin global değerlendirmesi
4. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP
5. Sabah tutukluluğunun süresi
6. Yorgunluk

Ayrıca hastalığın biraz aktivitesini biraz da sonuçlarını gösteren,

- Fonksiyon ölçümleri
- Sağlık durumu ölçümleri

Şiş ve hassas eklemlerin iki karakteristik özelliği vardır. Yumuşak doku şişmesi ve efüzyon şiş eklem sayısını gösterirken, basmakla olan ağrı da hassas eklem sayısını gösterir. Eklem boyutunun ölçümü veya şişliğin ve hassasiyetin derecesi geçerlilik ve güvenilirlik vermez [107].

Ağrı, genellikle visual analog skala (VAS) ile ölçülür. 100 mm'lik horizontal çizgi üzerinden hasta ağrısı olmadığında sol taraf sıfıra yakın, ağrı yaşadığında ise sağ taraf yüze yakın şekilde bir noktayı işaretler [108].

Hasta ve araştırmacı global değerlendirmesi de VAS'a benzer şekildedir. Hastalara 'artritinizi sizi her türlü etkilediğini göz önüne aldığımızda , bugün kendinizi nasıl hissediyorsunuz?' sorusu sorulur. Düşük skor ve çok iyiyim sol tarafta yüksek skor ve çok kötüyüm sağ tarafta yer alır. Araştırmacıya ise 'hastanın şuanki hastalık aktivitesi ile ilgili değerlendirmen nedir?' sorusu sorulur. İyi ve düşük skor sol tarafta, kötü ve yüksek skor sağ tarafta yer alır [109].

Akut faz cevap seviyesi, özellikle CRP ve ESR, klinik hastalık aktivitesi ölçümleri ve eklem hasarının radyolojik ölçümüyle iyi korelasyon göstermektedir [110].

2.1.9.1. Hastalık aktivite indeksleri

Yukarıdaki parametreleri göz önüne aldığımızda tek bir parametreye göre hastalığın geneli hakkında doğru yorumda bulunamayız. Bu nedenle çeşitli hastalık aktivite indeksleri mevcuttur.

2.1.9.1.1. Hastalık aktivite skoru (DAS)

DAS 53 eklemden hassasiyet 44 eklemden şişliği saymak için Ritchie artikuler indeksini kullanır [111]. DAS28 ise DAS'ın modifikasyonu şeklindedir. 28 eklemi kullanarak yapılan DAS28 omuzlar, el bilekleri, dirsekler, ellerin metakarpofalengeal ve proksimal interfalengeal eklemler, başparmak interfalengeal eklemler ve diz hesaba katılırken, kalça, ayak ve ayak bileği ise hesaba katılmaz [112]. Kompleks bir hesaplama yöntemi olan DAS28'de hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirilmesi, akut faz ölçümü kullanılmaktadır. Hesaplama şekli [113]:

$$DAS28(ESR)=0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH(\text{range}, 0-9)$$

$$DAS28(CRP)=0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \sqrt{(SJC28)} + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.014 \times GH + 0.96(\text{range}, 1-9)$$

Hastalık remisyon ifadesi de EULAR kriterlerine göre şu şekildedir:

- Hastalık remisyonu: ≤ 2.6
- Düşük hastalık aktivitesi: > 2.6 ve ≤ 3.2
- Orta hastalık aktivitesi: > 3.2 ve ≤ 5.1
- Yüksek hastalık aktivitesi: > 5.1

2.1.9.1.2. Sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi(SDAI) ve klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI)

Tablo 5. SDAI ve CDAI özellikleri

SDAI	CDAI
Hassas eklem sayısı(28 eklem)	Hassas eklem sayısı(28 eklem)
Şiş eklem sayısı (28 eklem)	Şiş eklem sayısı (28 eklem)
CRP	
Hastanın global değerlendirmesi(VAS)	Hastanın global değerlendirmesi(VAS)
Doktorun global değerlendirmesi(VAS)	Doktorun global değerlendirmesi(VAS)
Remisyon : ≤ 3.3	Remisyon : ≤ 2.8
Düşük hastalık aktivitesi: >3.3 ve ≤ 20	Düşük hastalık aktivitesi: >2.8 ve ≤ 10
Orta hastalık aktivitesi: >20 ve ≤ 40	Orta hastalık aktivitesi: >10 ve ≤ 22
Yüksek hastalık aktivitesi: >40	Yüksek hastalık aktivitesi: >22
Major iyileşme 22 veya daha üzeri	
Minor iyileşme ise 10-21 arası	

SDAI ve CDAI yukarıdakilerin toplamıdır, sırasıyla 0-86 ve 0-76' dır [114].

2.1.9.2. EULAR RA cevap ve remisyon kriteri

EULAR cevap kriteri DAS28'e bağlıdır. İyi ve orta cevap olarak sınıflandırılır. Skordaki azalma 1.2'yi aşmalı ve düşük hastalık aktivitesi sağlanmalıdır (DAS28 <3.2). Orta düzey cevapta ise 1.2'den fazla azalma veya 0.6-1.2 arasında azalmayla birlikte orta düzey hastalık aktivitesi sağlanmalıdır (DAS28 <5.1) [115].

Remisyonda ise klinik çalışmalar için [116];

1. SDAI ≤ 3.3 veya
2. Aşağıdakilerin hepsi:
 - şiş ve hassas eklem sayısı herbiri için ≤ 1
 - Hasta global değerlendirmesi (0-10 arası) ≤ 1
 - CRP (mg/dl olarak) ≤ 1

Klinik pratiği için [116];

1. CDAI ≤ 2.8 veya
2. Aşağıdakilerin hepsi
 - şiş ve hassas eklem sayısı herbiri için ≤ 1
 - Hasta global değerlendirmesi (0-10) ≤ 1

Ayrıca ACR20, 50 ve 70 cevap kriterleri bulunmaktadır. ACR20 en az yüzde yirmi şiş ve hassas eklem sayısında azalma, ayrıca beş değişkenden üçünün en az yüzde yirmi azalmasıdır. Bu beş değişken hasta global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, doktorun global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, hasta ağrı değerlendirmesi, fonksiyonel kısıtlılık (HAQ), akut faz cevabıdır. ACR50 ve 70 cevabı hastalarda dramatik değişiklikler olmaktadır.

RA' da kötü prognostik faktörler [38];

1. Kronik, başlangıçta remisyona girmeyen özellikle ileri yaşta
2. Kadın cinsiyet
3. Düşük sosyoekonomik durum
4. Sistemik ve eklem dışı tutulum
5. Enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıklar
6. Erken eroziv hastalık (6-12 ay için genellikle anti-CCP antikorlarıyla ilişkili)
7. Devamlı akut faz cevabı
8. Antikorlar (RF ve anti-CCP) ve HLADRB1 durumu
9. Erken DMARD ve kortikosteroid kullanımının anlamlı gecikmesi

2.1.10. Tedavi

Çağdaş romatoid artrit tedavisi multidisipliner yaklaşım, ağrının azaltılmasına vurgu, inflamasyonun baskılanması ve fonksiyonun geri kazanılmasını içerir [70]. Günümüz pratiğinde, agresif tedavi ve takip ile inflamasyonun baskılanması gerçeğe yakın hedeftir. İmmünolojik hedef ise altta yatan hastalık sürecini immün mekanizmaların hemostazını tekrar düzenleyerek durdurmaktır, bu süreç insanlarda henüz başarılamamıştır [73].

Romatoid artrit tedavisi bazı prensipleri içermektedir [117]. Bunlar;

1. Erken farkına varma ve tanı koyma
2. Uzman bir romatolog tarafından takip edilmesi
3. RA tanısı alan her hastaya hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) başlanması
4. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları (NSAID) ve glukokortikoidleri sadece tedaviye ek olarak kullanılmalı

Farmakolojik olmayan ve önleyici tedaviler de RA tedavisi içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bunlar kısaca;

1. Hasta eğitimi
2. Psikososyal müdahaleler
3. Dinlenme, egzersiz, fiziksel ve rehabilitasyon tedavisi
4. Beslenme ve diyet rehberliği
5. Sigara bıraktırmak da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması ve osteoporoz için müdahalede bulunmak
6. İmmünsüpresif tedavinin getireceği infeksiyon riskini azaltmak için aşılama yapılması

Farmakolojik tedavi öncesi hastalarda bazı incelemeler yapılmalıdır. Tam kan sayımı, serum kreatinin değeri, aminotransferaz düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, c reaktif protein değerine tüm hastalarda bakılmalıdır. Metotreksat, leflunomid ve biyolojik DMARD kullanımı öncesi hepatit riski altında olan intravenöz ilaç kullananlar, altı ay içinde birden fazla sex partneri

olanlar, sağlık çalışanlarına hepatit B ve hepatit C yönünden tarama yapılmalıdır. Bazı uzmanlar ise tüm hastalara yapılmasını önermektedir. Biyolojik DMARD ve jesus kinaz inhibitörü tofacitinib kullanmadan önce hastalara tüberküloz açısından deri testi veya quantiferon (interferon gama salınım analizi) yapılmalıdır. Çünkü bu tedaviler mikobakteriyel infeksiyon riskini artırmaktadır [118].

2.1.10.1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Nonsteroid inflamatuvar ilaçlar özellikle hastanın Őikayetlerinin olduğu ilk haftalarda faydalıdır. Bu dönemde RA tanısı netleşinceye kadar ağrının ve tutukluluğun kısmi azalmasını sağlar. NSAI ilaçların hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmese de, uzun tedavi sürecinde DMARD ile beraber kullanılmalıdır [119]. Bu sınıf ilaçlar kısa süre için iyi tolere edilebiliyor olsa da uzun dönem kullanımı gastrointestinal hemoraji, perforasyon ve hemoraji ile sonuçlanabilir. Her yıl %1.5 romatoid artrit hastası gastrointestinal problemlerle hospitalize olmaktadır [120]. Yakın zamanda gastrik ve duodenal ülser insidansını klasik NSAI ilaçlara göre yüzde elli oranında azalmasını sağlayan siklooksijenaz inhibitörleri-2 (COX-2) kullanılmaya başlandı [121]. Ayrıca proton pompa inhibitörlerinin NSAI tedaviye eklenmesi de ülser kanama insidansını azaltmaktadır [122]. NSAI ilaçlar ile COX-2 inhibitörleri arasında etkinlik farkı yoktur. Her iki ilaç grubu da artmış sıvı retansiyonu, hipertansiyonun kötüleşmesi ve yatkın bireylerde de böbrek fonksiyonun kötüleşmesi ile ilişkili olabilir [121].

2.1.10.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler 60 yıldan uzun süredir inflmatuvar durumlar için kullanılan bir tedavidir [123]. Romatoid artrit tedavisinde ilk zamanlarda yüksek dozlarda kısa süreli ataklar için kullanılırdı fakat günümüzde 10 mg' dan az olacak Şekilde 6 aydan uzun süreli kullanımı konusunda artan bir ilgi vardır. Uzun süreli düşük doz kortikosteroid tedavisinin standart DMARD tedavisine eklenmesinin ağrıyı azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı, ayrıca erozyonları azalttığı gösterilmiştir. Bu durum kortikosteroidlerin hastalık

modifiye edici etki gösterdiğini düşündürmektedir [124]. %30-60 hastada kortikosteroidler 10 mg veya daha az prednizolon oranında kullanılır [119]. Kısa ve orta dönemde radyolojik progresyonu yavaşlattığı gösterilse de glukokortikoidler uzun dönemde tek başına kullanılmamalı ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olmasından dolayı da uzun süreli kullanılmamalıdır [125]. Kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri deride incelme, katarakt, osteoporoz, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Son üç durum osteoporoz ve kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif kontrolü ile önlenabilir [126]. Kortikosteroid alan her hasta günlük 1-1,5 gram kalsiyum ve 800 IU D vitamini almalıdır. Bifosfonatlar kortikosteroid alan hastalarda vertebra fraktürünü önlemede etkilidir [127].

Hamilelikte birçok ilaç kontraendikasyon oluştururken, bazı kortikosteroid preparatları kullanılabilir. Prednizolon ve prednizon kısmen plasenta tarafından metabolize edilirler ve kord kanında düşük konsantrasyonda bulunur. Bu iki ajan B kategorisinde yer alır. Fakat hala dikkat etmek gerekir çünkü prednizon ile yarık damaklı bebek doğumu arasında anlamlı ilişki vardır [128].

2.1.10.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Romatoid artritinin optimal yönetimi, hızlı ve devamlı olarak hastalığın progresyonunu geciktiren veya durduran hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) ile supresyonunu gerektirir. DMARD'lar bazıları yarım yüzyıldır kullanılan ilaçlardan oluşan heterojen bir gruptur. Bu ilaçların anti-romatizmal etkileri tesadüf eseri bulunmuştur ve hiçbirisi RA patolojisine spesifik immun disfonksiyonu hedeflememektedir. Buna rağmen çalışmalarda hepsinin yararı gösterilmiştir [73]. DMARD'lar eklem şişliğini ve ağrısını azaltır, akut faz cevabını azaltır, progresif eklem hasarını sınırlandırır ve fonksiyonu iyileştirir [2]. DMARD grubu içinde metotreksat, hidroklorokin, sulfasalazin, altın tuzları, siklosporin, penisilamin ve azotiyopurin vardır.

2.1.10.3.1. Metotreksat

Folat antagonisti olan metotreksat 1980' erin ortasında RA tedavisinde kullanılmaya başlandı ve hızlı bir şekilde RA tedavisinde ilk sıra ilaç oldu. Metotreksat güvenilir etkinlik ve kabul edilebilir toksisite profiline sahip ilk anti romatizmal ilaçtır. Genellikle haftalık oral tabletler şeklinde kullanılırken, yüksek doz ihtiyacında veya gastrointestinal yan etkiler gözleendiğinde haftalık subkutan uygulama yapılabilir [71]. Metotreksata klinik cevap doz bağımlıdır ve doz aralığı 2,5-30 mg arasında değişebilir, 2,5 mglık doz artımıyla bireysel doz titrasyonu kolaylıkla yapılabilir. Metotreksat azalmış radyolojik progresyon ve mortalite ile ilişkilidir [129]. Birçok bilgi metotreksatın 17,5-30 mg dozlarında daha efektif olduğunu göstermektedir [130].

Metotreksat folik asitin yapısal analogudur ve dihidrofolik asitin dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmasına engel olur. Metotreksatın RA tedavisinde semptom ve bulguları nasıl iyileştirdiği kesin bilinmiyor. Bir mekanizmaya göre artmış hücre dışı adozin konsantrasyonu olabilir [131]. Diğer mekanizmalar hücre aktivitesi ve replikasyon için kritik olan metilasyonun azalması, dokulardaki aktif T hücrelerinin apoptoz ile klonal delesyonu, T hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin azalması, mononükleer hücrelerden İL-1 beta salgılanmasının baskılanması, periferdeki ve sinoviyumdaki T ve B hücrelerinin klonal büyümesinin baskılanması, İL-10 üretiminin artmasını içerebilir [131].

Metotreksat ile kalıcı remisyon bildirilmemesine rağmen klinik çalışmaların sonuçları, başlangıca göre %50-80 klinik iyileşme göstermektedir. Ayrıca metotreksat ile eklem hasarında yavaşlama, radyolojik iyileşme, yaşam kalitesinde artış görülmektedir [132]. Kan sayımı, serum kreatini, karaciğer enzimleri ve solunum fonksiyonlarının dikkatli takibiyle toksik etkileri en aza indirilebilir. Folik asit 1 mg/gün ve folinik asit 5 mg/hafta şeklinde tedaviye eklenmesi alopesi, stomatit, gastrointestinal intolerans ve hematopoetik toksik etkilerini metotreksatın etkinliğini azaltmadan en aza indirir. Etkinliğin başlaması 4-8 haftayı bulabilir. Tedavi başarısızlığını düşünmeden önce yarar görülene veya maksimum doza (25-30 mg) ulaşana kadar doz artırımı yapılmalıdır ve yeterli zaman

verilmelidir [133].

2.1.10.3.2. Leflunomid

İmmünmodölatör ilaç olarak leflunomid, hücre içi pirimidinlerin de novo sentezi için gerekli enzim olan dihidroorotate dehidrogenazın yarışmalı inhibitörüdür [134]. Dinlenme halindeki lenfositler yan yollardan pirimidin elde edebilirken, aktif lenfositler de novo pirimidin sentezine ihtiyacı vardır. İn-vitro yüksek leflunomid konsantrasyonu nükleer faktör κB [135], jasus kinazdan oluşan uyarı yolağındaki tirozin kinaz [136], IL-6, matriks metallaproteinazlar ve prostaglandin E2'yi [137] düzenler. Metotreksat ve leflunomidin sırasıyla pürin ve pirimidin sentezini inhibe etmesi nedeniyle bu iki ilaç potansiyel olarak birbirini tamamlayıcı terapiler olarak düşünülür [134].

Leflunomid bir ön ilaçtır, dolaşımında % 95'ten fazla bir şekilde bulunan metabolite A77 1726'ya dönüşür. Bu metabolitin yüksek oranda protein bağlayıcı özelliği vardır ve 15-18 güne kadar ömrü bulunmaktadır [138]. Yükleme dozu olmaksızın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması 2 yıl sürebilir. Ayrıca aktif metabolitinin enterohepatik sirkülasyona girmesi nedeniyle kanda ölçülemeyecek seviyeye ulaşması 2 yıl kadar olabilir. Böbrek yoluyla atılım düşük miktardır, renal fonksiyon azalmasında doz değişimine gerek yoktur, fakat bu konuda sınırlı bilgi olmasından dolayı dikkat edilmelidir [139].

Leflunomidin etkinliği bazı çift kör placebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. 6 ve 12 aylık çalışmalarda leflunomid placebo, sulfasalazine veya metotreksat ile karşılaştırılmış, leflunomidin sulfasalazin ve metotreksat ile benzer, placebodan daha iyi olduğu gösterilmiştir [140],[141],[142]. Diğer çalışmalar ise leflunomidin eklem hasarına progresyonu yavaşlattığı [143], fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir [132].

Teorik olarak farklı nükleik asit metabolizmasını etkilemesinden dolayı metotreksatın tamamlayıcısı olabilir. Çok merkezli randomize bir çalışmada leflunomidin düşük doz metotreksat ile kombinasyonu araştırıldı ve çalışmacılar leflunomid metotreksat kombinasyonunun metotreksat placebo kombinasyonuna göre daha efektif olarak değerlendirdi (ACR20 değerlendirmesinde % 52 ve %23 iyileşme) [144].

Kararlı plazma düzeyine ulaşmak için ilk 3 gün günlük 100 mg yükleme dozu verilir daha sonra 10-20 mg olarak devam edilebilir. Yan etkileri en sık gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastaların üçte birinde diyare görülür, doz azaltılması ve bazen ilaç kesilmesine neden olur. En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. %5-10'unda karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Haftalık izlem gerektirmektedir. Metotreksat ile beraber kullanımda hepatotoksisite riski artar. Leflunomid kullanımıyla alopesi, döküntü, pansitopeni, periferik nöropati, interstisyel pnömoni görülebilir [119].

2.1.10.3.3. Sulfasalazin

Sulfasalazin, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliği nedeniyle romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır [145]. Sulfapiridin romatoid artritli hastalarda aktif olarak rol oynar. Sulfapiridin, CRP ve sedim düzeyini azaltarak hastalığı düzenleyici özellik gösterebilir [146].

Sulfapiridin romatoid artrit tedavisindeki mekanizması belirlenemedi [147]. IL-8 ve MCP-1 üretimini azaltıyor olabilir [148]. Diğer anti-romatizmal ilaçlar gibi inflamasyon sahasında adenosin artışıyla antiinflamatuvar rol oynayabilir [149]. Sulfasalazin, makrofaj apoptozu aracılığıyla tümör nekroz faktör salınımını inhibe edebilir [150]. Son olarak sulfasalazine ve metabolitleri B hücre fonksiyonlarını baskılıyor gibi görünmektedir [151].

Sulfasalazin iyi tolere edilmekle birlikte ilacın yan etkileri genellikle ilaç başlangıcının ilk ayında görülür. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, baş ağrısı, başdönmesi gibi yakınmalar sık görülür. Anemi, lökopeni, trombositopeni gibi kemik iliği üzerine etkileri ise daha seyrek [119]. Sulfasalazin ayrıca ateş, döküntü ve belirgin karaciğer enzim yüksekliğinin olduğu spesifik bir sendroma neden olabilir. Bu hastalar arasında ilaç kesinlikle hemen sonlandırılmalı ve tekrar kullanılmamalıdır [152].

2.1.10.3.4. Anti malaryal ilaçlar

Hidroksiklorokin (HCQ) düşük toksisite profili, kolay uygulanması, düşük maliyeti ve hamilelikteki görünür güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılmaktadır [153]. Önemli bir nokta ise ilacın immünsupresif etkisi olmadığı

için hastalarda enfeksiyon riski artmamasıdır. İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir [154]. Hidroksiklorokin eklem ağrısını, şişliğini ve fiziksel fonksiyonunu iyileştirir ve radyografik progresyonu azaltır fakat monoterapi olarak HCQ hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır. Daha sıklıkla yardımcı tedavi olarak kullanılır. Alışılmış oral günlük dozu 200-400 mg'dır [153]. Genellikle hafif olan yan etkileri Gİ bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk ve kulak çınlaması, deri döküntüleri ve özellikle güneş gören yerlerde pigmentasyondur. Asıl önemli olan yan etki ise retinopatidir. Bu korkulan yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir. En az 6 ayda bir görme alanı dahil göz muayenesi ile retinal toksisitenin denetlenmesi gerekir [154]. Retinopati doz bağımlıdır 6,5 mg/kg'dan daha düşük doz kullanarak önenebilir. Hidroksiklorokin ayrıca lipid azaltıcı ve antiplatelet özelliği ile RA hastalarına faydalı olabilir. Ayrıca yakın zamanda azalmış diabetes mellitus gelişimi ile ilişkisi saptanmıştır [73].

2.1.10.4. Altın tuzları ve D-penisilamin

Bu eski ajan RA tedavisinde hala ulaşılabilir fakat günümüzde daha az toksik ve daha efektif alternatifleri mevcuttur. Bazı klinik çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiş olsa da 6-12 ay boyunca haftalık intramuskuler enjeksiyon yapılması gerektiğinden uygulaması zor olarak görülmektedir. Etki başlangıç zamanıyla ilk kullanım arasında önemli bir zaman aralığı vardır. Daha fazlası döküntü, sitopeni, proteinüri gibi önemli yan etkiler, haftalık ziyaret ve laboratuvar değerlendirmesi gerekliliği diğer kısıtlayıcılarıdır. Oral altın formu mevcuttur ve gastrointestinal toksitesi belirgindir. Gebelikte altın tuzları kontraendikedir [73].

D-penisilamin, altın tuzlarına benzer özelliklere sahiptir. Etki süresi uzamıştır ve tahmin edilemez. Belirgin toksik olması dolayısıyla sık ziyaret ve laboratuvar ihtiyacı vardır. Gebelikte kontraendikedir [73]. Yan etkileri kaşıntı, döküntü, alopesi, stomatit ve gastrointestinal problemler ve tat bozukluklarıdır. Kemik iliği depresyonu, nefrotik sendrom ve otoimmün hastalıklara neden olabilir [155].

2.1.10.5. Azotiyopurin

Bu purin analogunun immünsupresif ve anti-inflamatuvar etkinliği mevcuttur ve RA hastalarında faydalı olabilir. Azatiopürinin enjektabl altın, HCQ, D-penisilamine denk bir etkinliği vardır. Radyolojik progresyonda eşlik eden bir azalma sağlamaz. İmmünsupresif etkisi yanında nonspesifik anti-inflamatuvar etkisi de vardır. Yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir [154].

2.1.10.6. Biyolojik ilaçlar

Romatoid artrit patolojisindeki bilgilerimizin artması biyolojik tedavi sınıflarının gelişmesine yol açtı. Biyolojik ajanlar RA bağlantılı doku hasarına yol açan spesifik inflamatuvar hücreler, hücreler arası bağlantılar ve sitokinleri hedef alan tasarlanmış ilaçlardır [156]. Bunlar TNF antagonisti infliximab, etanercept ve adalimumab, IL-1 antagonisti anakinra, T hücresi kostimülasyon engelleyicisi abatacept, B hücresi azaltıcı ajan rituximab, IL-6 antagonisti tocilizumab ve yakın zamanda kullanıma başlayan anti-TNF ajan olan pegol certulizumab ve golimumabtır.

2.1.10.6.1. Etanercept

Etanercept çözünür TNF reseptör füzyon proteinidir, iki dimerden oluşur, insan IgG1'in Fc kısmıyla tip 2 TNF reseptöre (p75) yüksek affiniteyle bağlanan kısımdan oluşur. Bu füzyon protein hem TNF alfa hemde TNF betaya bağlanır, sonuç olarak her ikisini de reseptörlerinden uzaklaştırır [157]. Subkutanöz uygulamadan sonra etanercept yavaşça emilir, ortalama 50 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Yarı ömrü genelde 4 gündür [158]. 50 mg haftalık uygulama 25 mg haftada iki kez yapılan uygulama kadar etkilidir [159].

2.1.10.6.2. Infliksimab

Kimerik IgG1 anti-TNF alfa antikorudur, fare antikorunun antijen bağlama bölgesi ve insan antikorunun kalıcı kısmını içermektedir. Soluble ve membrane bağlı TNF alfaya yüksek affiniteyle bağlanır ve TNF alfanın reseptörüne bağlanmasını engeller [157]. Infliksimab ayrıca antikor ve kompleman bağımlı sitotoksosite aracılıklı TNF alfa üreten hücreleri de öldürür [160]. Başlangıç parenteral uygulamadan sonra serum yarı ömrü ortalama 8.9 gündür ve idamesi 8 haftada bir yapılır [161]. Farmakokinetik modeller doz aralığının altı haftaya kadar indirilmesinin, dozu 100 mg artırmaktan daha etkili olduğunu belirtiyor [162].

2.1.10.6.3. Adalimumab

Rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorudur, TNF alfaya yüksek afiniteyle bağlanır, hem sitokinin reseptörüne bağlanmasına engel olur hem de yüzeyinde TNF alfa eksprese eden hücrelerde lizise neden olur [157]. Standart dozu iki haftada bir subkutan 40 mg şeklindedir. 40 mg tek enjeksiyondan sonra maksimum serum konsantrasyonuna 131 saatte ulaşır [163].

2.1.10.6.4. Golimumab

Adalimumaba benzer şekilde golimumab da tamamen insan antikorudur fakat infliksimaba benzer şekilde aminoasit dizilimi içeren farklı ağır ve hafif zinciri vardır [164]. Subkutan şekilde 4 haftada bir uygulanır ve maksimum konsantrasyona ulaşması için gereken süre hem sağlıklı hem de romatoid artritli hastalarda 2 ile 6 gündür. 50 mg'lık uygulamadan sonra ortalama yarı ömrü 2 haftadadır [164].

2.1.10.6.5. Pegol certolizumab

Rekombinant insan antikorudur, Fab kısmı polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiştir. PEG, ilacın farmakokinetik ömrünü uzatan inert hidrofilik moleküldür. İnsan TNF'sinin potansiyel nötralizörüdür ve 14 günlük yarı ömrü

vardır. Fab1 parçası olduğu için kompleman bağımlı hücre ölümü veya antikor bağımlı sitotoksositeye yol açmaz, RA hastalarında 2 haftada bir 200 ila 400 mg subkutan uygulanır [165].

Bütün anti-TNF antikorları erken ve ileri evre RA hastalarında etkilidir, bu durum randomize klinik çalışmalar ve uzatılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Bu grup ilaçlar özellikle metotreksat içeren DMARD kombinasyonu ile daha etkilidir. Hızlı ve agresif erken RA tedavisi iyi sonuçlar almak için çoğu hastada önemlidir. İlk basamak tedavide metotreksatın anti TNF antikorlarıyla kombinasyonu tek kullanımdan daha efektiftir, özellikle radyolojik progresyonu yavaşlatma söz konusudur [163-167].

Yayınlanmış bilgiler etanercept, adalimumab ve infliksimabın metotreksat kullanılmamış, metotreksata yetersiz cevapta veya DMARD başarısız erken RA hastalarında klinik olarak etkili bulunmuştur [163, 166, 167]. Certolizumabın DMARD başarısızlarda ve metotreksata yetersiz cevapta [167], golimumab ise metotreksat cevapsızlarda ve diğer anti-TNF ilaçlarına cevapsızlık durumunda efektif olduğu gösterilmiştir [164].

Anti-TNF ilaçlar RA hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdı, fakat hala ciddi yan etkilerinden özellikle ciddi enfeksiyonlar ve lenfoma riskinden bahsetmek mümkündür. En sık yan etki enjeksiyon yeri ve infüzyon reaksiyonudur. Klinik çalışmalarda %30 kadar olduğu söylenecek de bu reaksiyonlar topikal steroid ve infüzyon hızının azaltılmasıyla kolayca önlenir. Kimerik ve tamamen insan monoklonal antikorlarına karşı antikor gelişimi uzun dönemde etkinliğini azaltacağı gibi enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonunu artırabilir [168-174]. Bu problem daha çok infliksimab ile görülmektedir. Rehberler infliksimabın metotreksat ile kullanımını antikor gelişimini azaltmak için önermektedir. Antikor gelişimi durumunda başka anti-TNF ajana geçmek mümkün çünkü bu ajanlar arası çapraz reaksiyon olmadığı bilinmektedir [175]. 2/3 hastada anti-TNF ilaçlar endojen moleküllere karşı antikor gelişimini uyarabilir. Lupus benzeri durum gelişimi nadir ve genellikle hafiftir [176]. En önemli yan etkilerinden biri artmış fırsatçı enfeksiyonlardır. Hastaların ilaca başlamadan önce latent ve aktif tüberküloz yönünden incelenmesi önemlidir [177]. TNF inhibitörleri ayrıca yeni

demiyelizan hastalık gelişimine veya eski hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca kalp yetmezliğinin ağırlaşmasına neden olabilir. Bu nedenle kalp yetmezliği ve demiyelizan hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır [178].

Romatoid artrit kendi başına lenfoma riskini özellikle non-Hodgkin lenfoma riskini artırmaktadır. Bu nedenle insidans oranları üzerinde TNF antagonistlerinin lenfoma riskini hastalığın kendisinden ve daha önce kullanılmış biyolojik ajanların etkisinden ayırmak zordur. Büyük gözlemsel kohort çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmaların meta analizleri non-Hodgkin lenfoma, melanotik ve nonmelanotik deri kanserleri ve akciğer kanseri üzerinde küçük bir etkinin olabileceğini göstermektedir [179].

2.1.10.6.6. Anakinra

Rekombinant insan İL-1 reseptör antagonistidir, birçok dokuda eksprese edilen tip 1 İL-1 reseptörlerini hedef alır [157]. Kısa yarı ömründen dolayı günlük uygulama, haftalık veya haftada 3 enjeksiyondan daha iyidir [180]. Ciddi renal yetmezliği olanlarda renal yolla ilacın atılmasından dolayı doz miktarını veya sıklığını azaltmak gerekmektedir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi ile anakinra uzaklaştırılamamaktadır [181].

Anakinranın tek başına veya metotreksat ile kombinasyonunda 900 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmada placeboya göre daha efektif bulunmuştur [182, 183]. Anakinra ile tedavide anlamlı şekilde radyolojik olarak hasar oranında yavaşlama görülür [184].

En önemli yan etkisi doz bağımlı uygulanan yerde deri irritasyonudur ve %50-80 arasında çalışmalarda bildirilir. Birçoğu hafiftir ve birkaç hafta içinde düzelir [185]. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda bir artış var gibi görünmektedir. 1000 kişiyle yapılan bir çalışmada anakinra kullananların %2,1 placeboda ise %0,4 oranında ciddi enfeksiyon gelişirken fırsatçı enfeksiyon görülmemiştir [186].

2.1.10.6.7. Tocilizumab

IL-6 pluripotent bir sitokindir, T ve B hücrelerini, makrofajları, osteoklastları aktive eder, hepatik akut faz cevabında önemli rol oynar. Tocilizumab insan IL-6 antagonisitidir. Fonksiyonel reseptör kompleksi 2 farklı membran proteininden oluşur; sinyal oluşturmeyen IL-6 bağlayan kısım ve 2 uyarıcı zincir, ki bu zincirler IL-6'ya bağlanamaz fakat IL-6 üzerinde bir alfa zincir aracılığıyla 3'lü moleküler yapıya dimerize olur [187]. Tocilizumab ise bu alfa zincire bağlanır. Sonuç olarak IL-6'nın bağlanmasını ve homodimerizasyonunu engeller.

Tocilizumab orta-ciddi ve en az bir anti TNF ajana cevapsız olan RA hastalarında onaylanmıştır. Tek başına veya DMARD kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Önerilen başlangıç dozu aylık 4 mg/kg şeklindedir ve 8 mg/kg' a kadar artırılabilir [161].

Tek başına veya DMARD ile kombinasyonu ACR20 cevabına göre metotreksat veya diğer DMARD'lara göre daha iyi olduğu çalışmalarda gösterildi. 8 mg/kg 4 mg/kg'a göre üstün değildi, tocilizumaba klinik cevap 4 hafta kadar erken başlayabilir ve CRP'deki düşme 2 hafta kadar erken olabilir [161].

Ciddi enfeksiyonlar, çalışmalara katılan hastalarda anti-TNF kullananlara benzer orandaydı. En sık enfeksiyon tipi selülit ve pnömoniydi. Alt gastrointestinal perforasyon özellikle divertiküler hastalığı olanlarda 1,9/1000 hasta yıl oranında görüldü. Nadir anafilaktik reaksiyonlar özellikle düşük doz alan hastalarda gözlemlendi. Analizlerde 9414 hasta yılı gözlemde 8 anafilaktik reaksiyon gözlemlendi. Hafif anafilaktik reaksiyonlar özellikle metotreksat veya DMARD kullanmayan hastalarda % 25'e ulaşan otoantikörlerle açıklanabilir. ALT, AST seviyelerinde 3 kata kadar artış %9,5 oranında gözlemlendi. Ayrıca tocilizumaba bağlı olarak HDL, LDL ve total kolesterol seviyesinde artış görülmektedir [161].

2.2. Rituksimab

B hücreleri özel antijen reaktifliği ile kemik iliğinde üretilir, dolaşıma geçer ve naive B hücreleri olur. Bildikleri antijenle karşılaştıklarında aktif olurlar ve germinal merkez reaksiyonlarına katılırlar. Germinal merkez reaksiyonları B ve T hücreleri arasında antijenle birlikte birçok kostimülatör moleküllerin, B hücrelerine ait, sunumuyla oluşan ilişkiyi içermektedir [188]. Kısa ve uzun yaşamlı antikör salgılayan hücreler oluşur, bunlar hafıza B hücreleri olarak da bilinir [189]. Kısa yaşamlı plazma hücreleri hızlı antikör cevabı oluştururlar, IgM plazma hücreleri T hücrelerinin yardımı olmaksızın artarlar. Uzun yaşamlı plazma hücreleri kemik iliğinden uzaklaştıktan sonra uzun yıllar yaşarlar, normal immunoglobulin düzeyinin sürdürülmesine ve immün hafızaya katkı sağlarlar. B hücreleri tarafından oluşturulmuş T hücre aktivasyonu inflamatuvar hücrelerinin salınımı gibi efektör mekanizmayı B ve plazma hücreleri dışında aktif hale getirebilir. T veya B hücrelerinin RA artrit patolojisinde self toleransın kaybolmasındaki primer sorumluluğu tam olarak bilinmiyor, fakat germinal merkez reaksiyonlarında antikörler affiniti maturasyon ve epitop yayılımıyla modifiye edilirler, bu da otoantikör oluşumuna fırsat verebilir [188].

Romatoid faktör ve antisiklik sitrulin peptid (anti-CCP) RA patolojisinde üretilen antikörlerdir. RF kendi başına veya immün kompleks oluşturarak patojenik olabilir, böylece kendi reseptörü FcγRIII eksprese edilen dokularda (sinoviyum, serozal yüzeyler, romatoid nodül oluşum bölgeleri) inflamasyona neden olabilir [190]. Ayrıca RF üreten B hücreleri, T hücreleri self toleransını geçerek ve çoğalarak otoreaktif olmayan T hücrelerinden de yardım alabilir [188]. Her iki antikör de RA klinik özellikleri gelişmeden yıllar önce eksprese edilirler [191], bu da hastalığın oluşumunda B hücresi üstünlüğünü göstermektedir.

RA patolojisindeki B hücrelerinin rolü hakkındaki bilgilerimizdeki son gelişmeler bizi yeni terapötik yaklaşımlara yönlendirdi. Rituximab ile B hücre azaltıcı tedaviler belirgin öngörüye yol açtı, fakat hala klinik ve bilimsel cevaplanmayan sorular mevcuttur [188].

CD20, 33-37 kDA boyutunda, kemik iliğinden kana geçmiş olan naïve B hücrelerinin yüzeyinde bulunan nonglikozile fosfoproteindir. Kemik iliğine dönmüş olan plazma hücrelerinde ve kök hücrelerde yer almaz. Olgun hücrelerde yer alıp kök hücrelerde olmaması CD20'yi uygun hedef yapar. Böylece CD20 azaltma tedavileri B hücrelerinin tekrar oluşmasına ve immünoglobulin seviyesinin azalmasının engellenmesine olanak sağlar [188].

CD20, monoklonal antikor rituksimab kullanarak hematolojik kanserlerde [192] ve romatizmal otoimmün hastalıklarda [193] başarılı bir şekilde hedeflenmiştir.

Ritüksimab, yüksek affiniteli kimerik CD20'ye spesifik monoklonal otoantikordur. Fare antihuman monoklonal anti-CD20 antikorunun değişken bölgesinin hafif ve ağır zincirinin, insan immünglobulinin kappa hafif zincir ve gama ağır zincir sabit bölgesinin birleşmesinden oluşur [194]. Bu molekül orjinal olarak dirençli CD20+ B cell non-Hodgin lenfoma tedavisi için geliştirildi [195].

Ritüksimab B hücrelerinde azalmayı bir veya birkaç antikor bağımlı mekanizmayla yapıyor olabilir. Bunlar, Fc reseptör gama aracılı antikor aracılı sitotoksisite, kompleman aracılı hücre ölümü, büyümenin durması ve B hücrelerinde apopitozdur. RA patolojisinde bunlardan hangisinin daha önemli olduğu net olarak bilinmemektedir [196].

Ritüksimab, RA semptom ve belirtilerinin iyileştirmesinin yanısıra x-ray görüntülerle değerlendirilmiş eklem hasarını yavaşlatmada ve durdurmada da etkilidir. Ritüksimab daha önce en az bir anti-TNF ilaç içeren DMARD başarısız kişilerde metotreksat ile kombinasyonu şeklinde onaylanmıştır. Değişik ülkelerde farklı lisanslar söz konusudur. Avrupa'da ciddi hastalık için onaylanmış iken Amerika'da ise orta hastalık düzeyi için de onaylıdır. Avrupa'da 6 aylık aralıklarla uygulanırken Amerika'da ise 4 aylık aralıklar söz konusudur.

Ritüksimabın RA tedavisindeki etkinliği 2004 yılından beri gösterilmektedir. ilk büyük rituksimab çalışmasında 1000 mg birinci ve onbeşinci günlerde ve metotreksat ile kombinasyonu sadece metotreksata göre ACR20, 50, 70 cevaplarında anlamlı şekilde daha iyiydi [197]. Daha

sonraki çalışmalar, 1 veya daha fazla anti-TNF ilaçla başarısız hastalarda (Randomized Evalution of Long-Term Efficacy of Rituximab (REFLEX) alışması) [198] ve TNF antagonist içeren DMARD ile başarısız olan hastalarda (Dose-ranging Assessment İnternational Clinical Evalution or Rituximab in RA (DANCER) alışma grubu) [199] yapılmıştır. Rituksimabın tek krnn metotreksat ile kombinasyonunun etkinliği placebo+metotreksata göre etkili olduğu gösterilmiştir [198, 199] ve uzatılmış açık uçlu çalışmada bu etkinin çok sayıda kr ile de devam ettiği gösterilmiştir [200]. Tedaviyi takiben klinik cevap ilk ayda gözlenmekte ve birçok hastada 6 aydan daha fazla sürmektedir [201]. Etkinlik ayrıca fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi içerecek şekilde hasta raporlu sonuçlarda da görülmüştür [198].

DANCER çalışmasında 2x500 mg ve 2x1000 mg dozları karşılaştırıldı. ACR20 (%55,3 düşük doz rituksimab ve %54,1 yüksek doz rituksimab) ve ACR50 (%33 düşük doz rituksimab ve %34 yüksek doz rituksimab) her iki doz için de benzerdi. ACR70 cevabı yüksek dozda biraz daha fazla (%20 yüksek doz ve %13 düşük doz) olmasına rağmen anlamlılığa ulaşmadı. İstatistiksel olarak farklı dozlarda EULAR cevabında farklılık olmamasına rağmen yüksek dozlarda tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunda iyi EULAR cevabı (%27,9, %13,8, %4,1 sırasıyla yüksek doz, düşük doz ve placebo) gözlendi. Her iki doz arasında gvenik ve tolerabilitede anlamlı farkı yoktur. Rituksimab 2x1000 mg olarak lisans almıştır [188].

Tedavi ncesi hastaların kronik ve eşlik eden komorbid hastalıkları (kardiyovaskuler, pulmoner ve infeksiyonlar) yönünden taranmalıdır. Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz riskinde bir artış gözlenmemiştir [202]. Bu nedenle rutin tarama önerilmemektedir. Hepatit B taraması önerilmektedir nk fulminan hepatit şeklinde reaktivasyon görülebilmektedir [203].

İnfüzyon reaksiyonları rituksimab terapisinde en sık gözlenen yan etkidir. Bunlar kaşıntı, ürtiker, ateş, hipo-hipertansiyondur ve hafif-orta derecedir. Bu reaksiyonların B hücresi ölümü sonrası olan sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir [204]. Bu tarz semptomlar rituksimab tedavisi alan hastaların %30'unda görülürken, ikinci infüzyon sonrası insidans daha

azdır. Bu durum B hücrelerinin ilk infüzyon sonrası azalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca RA hastalarında non-Hodgkin lenfoma olanlara göre daha az oranda reaksiyon gözlenmektedir çünkü daha az B hücresi yükü vardır. % 1'den az hastada anafilaksi ve bronkospazm gözlenmiştir [188]. 100 mg prednizolon ile yapılacak premedikasyon infüzyon reaksiyonunu önleyebilir veya daha ağır seyretmesine engel olabilir.

Rituksimab alan RA hastalarında infeksiyonların çoğu minördü ve çoğunlukla üst solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonu şeklindeydi. REFLEX çalışmasında placeboya göre ciddi enfeksiyonlarda hafifçe artış görülmüştür (%5,2'ye %3,7 / 100 hasta yılı). Tüberküloz da dahil olmak üzere fırsatçı infeksiyonlarda artış olduğunu gösterir veri yoktur. Küçük bir hasta grubunda tüberküloz öyküsü olan ve pozitif ppd'si olanlar reaktivasyon olmadan tedavi edilmiştir. Tekrarlayan tedavilerle immunoglobulin seviyesinde kümülatif azalma söz konusudur. 3. kür tedavi sonrası IgM seviyesi %23,5 hastada normalden daha az bulunmuştur [200]. Buna rağmen IgM seviyesinin düşüşü öncesi ve sonrası infeksiyon insidansında bir artış görülmemektedir [188].

Çok nadir progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakası rituksimab alan RA hastalarında bildirilmiştir [205]. PML, JC virusün neden olduğu ciddi demiyelizan beyin infeksiyonudur. Altı PML vakası insidans oranı 1/20000'den az oranda bildirilmiştir [205-207]. Sadece bir hasta erken RA ve metotreksat ve DMARD kullanmamışken, diğer hastalar daha önce immünsupresif tedavi almıştı [205, 207]. Semptomlar çoğunlukla B hücresi popülasyonunun tekrar çoğalma zamanında başladı ve bazıları immünrekonstruksiyon inflamatuvar sendromu özelliklerini taşıyordu [207].

2.3. Abatacept

RA Hastaların sinoviyumunda makrofajlar, fibroblastlar, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, dendritik hücreler ve diğer antijen sunucu hücreler gibi birçok hücre tipi yer alır. Çoğunlukla CD4+ T hücreler olmak üzere aktive edilmiş T hücreler ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF alfa immün cevabı sürekli hale getirirler [208].

Lenfositler sinoviyumu işgal ederler ve baskın hücre tipi olurlar. Fakat kronik inflamasyon sürecinin devam ettirilmesi için diğer hücrelerle olan ilişkilerde önemlidir. Bu ilişki sayesinde aktif T hücreleri lenfoid dokunun yapısal organizasyonuna, anjiogeneze, inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına, pannus oluşumuna yol açan sinovisit proliferasyonunun indüksiyonuna, kemik kaybına yol açan osteoklastogeneze öncülük eder [209]. Bu mekanizmalar beraber oluşurken eklem hasarına ve fonksiyon kaybına yol açar.

Naïve T hücrelerinin aktif olabilmek için en az iki sinyale ihtiyaçları vardır. İlk önce antijen sunan hücreler üzerindeki HLA-antijen kompleksi ile T hücre reseptör arasındaki antijen-spesifik sinyaldir. T hücresindeki spesifik reseptörler ile onların antijen sunan hücresi üzerine ligandları arasında birçok farklı ikincil veya kostimülatör sinyal vardır [210]. Bunlardan en iyi bilinen ise T hücreleri üzerindeki CD28 ile antijen sunucu hücrelerde yer alan CD80 ve CD86 arasındaki interaksyondur [211]. CD86 temel olarak eksprese edilirken CD80 daha çok T hücresi stimülasyonu sonrası indüklenmektedir [212], fakat her iki molekül de T hücresinin devam eden aktivasyonu için önemlidir.

T hücresinin kostimülasyonu, spesifik genlerin transkripsiyonunu uyarır ve kritik T hücre büyüme faktörü olan IL-2 de dahil olmak üzere sitokinlerin parakrin sekresyonunu artırır [212, 213]. Her iki sinyal de T hücrelerinin hücre siklusuna girmesi ve klonal genişlemesi için gereklidir, böylece hızlı şekilde antijen-spesifik T hücreleri üretilir ve hafıza T hücreleri oluşur [212]. Bu antijen spesifik efektör T hücreleri TNF alfa ve interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinleri oluşturur. CD28, naïve CD4+T hücrelerinde eksprese edilirler, T hücresi aktivasyonu sonrası upregüle olurlar. CD28 sinyali T hücrelerinin T helper 1 hücrelerine

differentiasyonunu destekler B hücresi aktivitesini artırır ve aktif T hücrelerinin çoğalmasını sağlar [208].

T hücreleri kontrolsüz T hücre aktivasyonunu kapatan mekanizmaya sahiptir. Aktive olan T hücreler yüzeylerinde dinlenme halindeki T hücrelerinde olmayan sitotoksik T lenfosit ilişkili protein (CTLA-4) ekspresyonunu upregüle ederler fakat T hücresi stimülasyonundan sonra 48-72 saatte pik seviyesine ulaşır. CTLA-4 CD28'in yarışmalı inhibitörüdür. % 30 benzerliği paylaşırlar ve CD80 ve CD86'ya CD28'den daha yüksek istekle bağlanarak T hücresi aktivitesinin down regülasyonuna izin verir. CTLA-4'ün CD80/86 ile olan birlikteliği T hücresi aktivasyonunu engeller, böylece IL-2 ve IL-2 reseptör ekspresyonunda azalma ve hücre siklusunda durmasıyla sonuçlanır [208].

Abatacept, CTLA-4 Ig, CD28 ile CD80/86 sinyal yolağındaki T hücresi kostimülatör sinyalini düzenlemek için üretilen bir füzyon proteindir. CTLA-4'ün hücre dışı bağlanma domainin insan IgG1'in ağır zincir sabit bölgesine füzyonunu içerir. IgG1'in eklenmesi CTLA-4'ün çözünmesini sağlar, böylece CD80/86 için çözünür reseptör oluşur. Abatacept antijen sunucu hücrelerdeki CD80'e CD28'den daha istekli bağlanır, böylece CD28 sinyalini inhibe eder. Abataceptin CD80/86'ya bağlanması T hücre proliferasyonunun down regülasyonuna ve humoral immün cevabın inhibisyonuna neden olur [208].

Abataceptin tedavisi zor popülasyonda hastalık aktivitesini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir [214, 215]. Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF İnadequate Responder (ATTAIN) çalışmasında orta-ciddi aktif en az 3 ay anti-TNF tedavisi almış hastalarda abatacept ile T hücresi modülasyonu değerlendirildi [214]. Abatacept ile tedavi edilenlerin ACR20 cevabına ulaşan hastaların oranı 6 aylık çift-kör dönemde devamlı artış gösterdi ve placebo grubunda tüm zamanlarda elde edilen ACR20 cevabı oranından daha fazlaydı. Anlamlı iyileşme abatacept grubunda placeboya göre en erken 15 gündü, sadece bir doz sonrasıydı. Takip eden 6 ayda abatacept alanların %50,4'ünde ACR20 cevabına ulaşıldı, placeboda ise %19,5 bu durum sağlandı (p<0.001). 6 aydan sonra abataceptin placeboya olan üstünlüğü ACR50 %20,3 ve %10,2 ve ACR70 %3,8 ve %1,5 (p<0.001

ve $p=0.003$) anlamlı olduğu görülmüştür [214]. Altı ayda görülen semptom ve belirtilerdeki iyileşme abatacept kolunda 2 yıl boyunca sürmüştür [215].

T hücresi kostimülasyon modülasyonu istatistiksel olarak mental ve fiziksel fonksiyonu da içerecek şekilde anlamlı gelişmeler sağladı [214, 216]. Halsizlik ve uyku kalitesinde iyileşme abatacept alan hastalarda gözlendi sonuç olarak hastanın normal yaşam sürdürme becerisini artırdı [214, 217]. ATTAİN çalışmasında fiziksel fonksiyondaki iyileşme HAQ-DI ile değerlendirildi. Başlangıç ortalama HAQ-DI skoru 1,8'di. Bu çalışmada 0,3 birim iyileşme klinik olarak anlamlı sayıldı. Tedavinin 6. ayında abatacept alan hastalarda anlamlı iyileşme %47,3 oranından görülürken placebo grubunda %23,3 daha az oranda görüldü ($p<0.001$). Abatacept grubunda 6 ay sonra 0,45 birim HAQ-DI skorunda iyileşme varken placebo grubunda ise 0,11 birimdi ($p<0.001$). Altıncı ayda görülen bu durum 2 yıla kadar devam etti [214].

Abatacept ile metotreksat kombinasyonunun place metotreksat kombinasyonu ile karşılaştırıldığı abatacept in inadequate responders to metotreksat (AİM) çalışmasında klinik cevap 6 ay sonrasında abatacept kolunda daha fazlaydı ve bu durum abatacept kolunda 12. aya kadar devam etti. Birinci yılın sonundaki radyolojik olarak eklem hasarında yavaşlama abatacept kolunda daha belirgindi [218].

ATTAİN çalışmasında ciddi infeksiyonlarda artış yoktu veya infeksiyona bağlı devamsızlık olmadı, abatacept grubunda toplam infeksiyon oranında %37,6 artış vardı. Placebo kolunda bu oran %32,3 olarak gözlendi. En yaygın infeksiyon nazofarenjit ve bronşitti. Fırsatçı infeksiyonlar AIDS benzeri T hücresi disfonksiyonu olduğu için beklenebilirdi fakat bu çalışmada gözlenmedi. 2 yıllık periyotta 11 tane neoplazm bildirildi. Bunlarda beş tanesi nonmelanomatöz deri kanseri ve bir tanesi T hücreli lenfomaydı [214]. AİM çalışmasında ise abatacept kolunda bir tane tiroidin B hücreli lenfoması, placebo kolunda ise bir tane endometrium kanseri gözlendi.

ATTAİN çalışmasında abatacept infüzyonu hastalar tarafından iyi tolere edildi. Infüzyon reaksiyonu düşüktü, abatacept kolunda %5 iken placebo kolunda %3 olarak gözlendi. Ciddi reaksiyon hem placebo hem de

abatacept kolunda gözlenmedi. En sık gözlenen infüzyon reaksiyonu ise başdönmesi ve başağrısıydı [214].

ATTAIN çalışmasında 5 otoimmün hastalık vakası bildirildi. Bunlardan üç tanesi psöriasis iki tanesi ise vaskülitti [214].

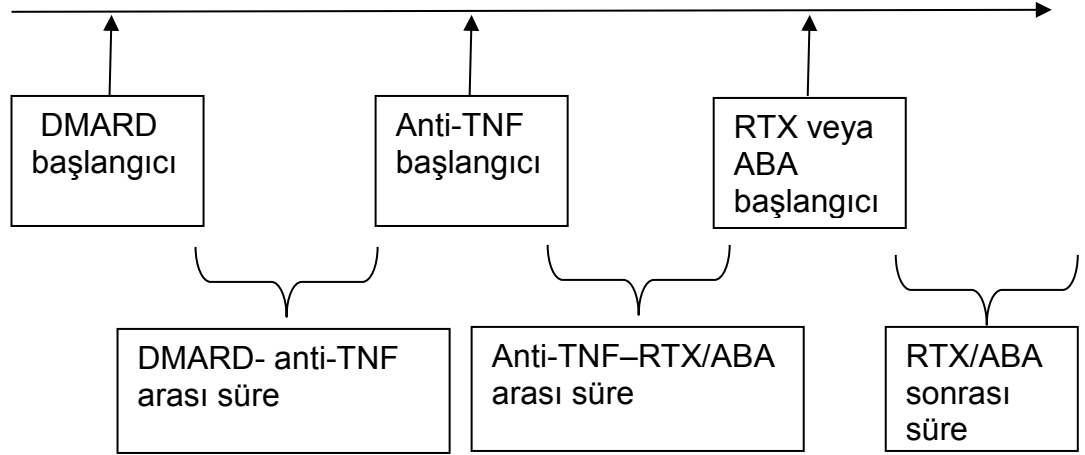
3. MATERYAL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi romatoloji bilim dalı polikliniğinde 27.08.2007-15.03.2013 tarihleri arası rituksimab alan 86 ve 16.03.2011-15.03.2013 tarihleri arası abatacept alan 27 romatoid artritli hasta çalışmaya dahil edildi. RA için 1987 ACR tanı kriterleri kullanıldı. Rituksimab kullanırken abatacepte geçen ve abatacept kullanırken rituksimaba geçen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma, hastalara ait verilerin kayıtlı formları üzerinden retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Bu çalışmanın verileri Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu onayı sonrasında mart-nisan 2013 tarihleri arasında toplanmıştır.

Hastaların cinsiyet, yaş, boy (cm), kilo (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2), sigara kullanım durumu (sigara içmiş olmak ve hiç içmemiş olmak), diğer hastalıkları, tanı tarihi, tanı yaşı ve toplam hastalık süresi kaydedildi.

Rituksimab veya abatacept kullanan hastalar temelde iki gruba ayrıldı. Birinci grupta anti-TNF tedaviye dirençli veya yan etki nedeniyle rituksimab veya abatacepte geçilen hastalar yer aldı (grup 1: anti-TNF dirençli hasta). İkinci grupta ise anti-TNF almadan DMARD'lara dirençli olan ve rituksimab veya abatacepte geçen hastalar yer aldı (grup 2: DMARD dirençli hasta)

Anti-TNF ilaç kullanırken direnç veya başka nedenle abatacept ve rituksimab kullanmaya başlayan hastaların DMARD (metotreksat, sulfasalazin, hidroklorokin, leflunomid) ve steroid kullanım durumu üç döneme ayrıldı (şekil:1). Anti-TNF öncesi DMARD ve steroid kullanımı, anti-TNF ile rituksimab veya abatacept kullanımına kadar geçen sürede DMARD ve steroid kullanımı, rituksimab veya abatacept kullanmaya başladıktan sonraki dönemden en son kontrole kadar geçen süredeki DMARD ve steroid kullanımları değerlendirildi.



Şekil 1. Hastaların dönemlere göre ilaç kullanım durumu

Anti-TNF kullanmayan hastaların ise sadece rituksimab veya abatacept kullanımı öncesi olan DMARD ve steroid kullanımı, rituksimab veya abatacept kullanımı sonrası olan DMARD ve steroid kullanımı kaydedildi. Hastaların kullanmış olduğu metotreksat, sulfasalazin, hidroklorokin, leflunomid ve steroid doz miktarı mg olarak, kullanım süresi de ay olarak her dönem için ayrı ayrı hesaplandı. Doz miktarı en son aldığı doz kabul edildi. Steroid için prednisolon eş değeri doz hesaplandı. Toplam kullanılan DMARD sayısı her dönem için hesaplandı. Anti-TNF kullandıktan sonra rituksimab veya abatacepte geçiş nedeni kaydedildi. Kullanılan anti-TNF ilaçların ismi ve kullanım süresi hesaplandı. Kullanılan rituksimabın kür sayısı, toplam dozu ve süresi kaydedildi. Abataceptin ise toplam dozu ve süresi kaydedildi.

Ritüksimab ve abatacept kullanan hastaların tedavi başlangıcından önceki romatoid faktör, anti-CCP, globulin, sedimentasyon hızı, CRP, DAS28 sedim ve DAS28 CRP değeri, hasta VAS global, doktor VAS global, HAQ değeri, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, el ve ayak grafisinde erozyon varlığı kaydedildi. DAS-28 sedim ve DAS-28 CRP için das-calculometri www.4s-dawn.com/DAS28 ile hesaplandı. DAS-28 hesaplanması için 28

eklemdeki (PIF, MKF, EB, dirsek, omuz, diz) hassas ve şiş eklem sayısı, hasta global değerlendirmesi 0-100 arası VAS, sedimentasyon hızı veya CRP kullanıldı.

Takibe gelen hastalarda her kontrolleri için elimizde olan sedimentasyon hızı, CRP, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, DAS28 3 sedim ve CRP değerleri kaydedildi.

28 eklemi kullanarak yapılan DAS28'de omuzlar, el bilekleri, dirsekler, ellerin metakarpofalengeal ve proksimal interfalengeal eklemler, başparmak interfalengeal eklemler ve diz hesaba katılırken, kalça, ayak ve ayak bileği ise hesaba katılmaz [112]. Kompleks bir hesaplama yöntemi olan DAS28'de hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, akut faz ölçümü kullanılmaktadır. Hesaplama şekli [113]:

$$\text{DAS28(ESR)}=0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})}+0.28 \sqrt{(\text{SJC28})}+0.70 \times \ln(\text{ESR})+0.014 \times \text{GH}(\text{range}, 0-9)$$

$$\text{DAS28(CRP)}=0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})}+0.28 \sqrt{(\text{SJC28})}+0.36 \times \ln(\text{CRP}+1)+0.014 \times \text{GH}+0.96(\text{range}, 1-9)$$

DAS28 hesabı şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hastanın global VAS değeri, sedim ve CRP kullanılarak özel hesap makinesiyle hesaplanmıştır. Global VAS değeri olmadığında şiş, hassas eklem sayısı ve CRP veya sedim değeri kullanarak DAS28-3 hesaplaması yapıldı. Kontrollerde hesaplanan DAS28 değerleri başlangıç ile karşılaştırıldı. Bu şekilde EULAR iyi-orta ve kötü yanıtları elde edildi. EULAR yanıtlarının değerlendirilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. EULAR DAS28' e göre cevap durumu

DAS28 gelişimi \ Şuanki DAS28	>1.2	>0.6 ve ≤1.2	≤0.6
≤3.2	İyi cevap	Orta cevap	Cevapsız
>3 ve ≤5.1	Orta cevap	Orta cevap	Cevapsız
>5.1	Orta cevap	Cevapsız	Cevapsız

Hasta ve arařtırmacı global deęerlendirmesi de VAS'a benzer Őekildedir. Hastalara 'artritinizi sizi her tűrlű etkiledięini gűz űnűne aldıęımızda, bugűn kendinizi nasıl hissediyorsunuz?' sorusu sorulur. Dűřűk skor ve çok iyiyim sol tarafta, yűksek skor ve çok kűtűyűm saę tarafta yer alır. Arařtırmacıya ise 'hastanın Őuanki hastalık aktivitesi ile ilgili deęerlendirmen nedir?' sorusu sorulur. İyi ve dűřűk skor sol tarafta, kűtű ve yűksek skor saę tarafta yer alır [109]. 0-100 arasında bir skor belirlenir.

Hastaların fonksiyonel becerilerini deęerlendirmek için bařlangıç ve kontrol sırasında hesaplanan HAQ-DI kullanıldı. Romatoid artrit aktivitesi ve sonuçlarını deęerlendirmekte kullanılan HAQ-DI, 20 soru űzerinden hastaların űst ve alt ekstremite kullanımlarını deęerlendirmek için gűn boyunca aktiviteleri yapma becerisi deęerlendirilir. Bu sorular sekiz kategori içermektedir. Giyinme, yemek yeme, yűrűyűř, hijyen, uzanma, kavrama, oturup-kalkma, kavrama ve dięer aktivitelerdir. Her soruya dűrt kategori űzerinden cevap verilir. 0=hi zorlanmadım, 1=biraz zor, 2=ok zor ve 3=yapamıyorum Őeklinindedir.

Final HAQ indeksi sekiz kategorinin ortalamasıdır ve 0-3 arasında değişmektedir. Yaşla HAQ skoru artmakla birlikte, HAQ skorunun <0,3 olması normal kabul edilir [219].

Hastaların rituksimab veya abatacept bařlangıç dűnemindeki el ve ayak grafileri erozyon varlıęına gűre erozyon var ve erozyon yok olarak hastanın klinik durumlarını bilmeyen bir romatoloji uzmanı tarafından deęerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 programı ile yapıldı. Analizde sűrekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma), normal dağılım gűstermeyen veriler ortanca değer (minimum- maksimum) ve gerektiğinde kategorik değişkenler sıklık (n, %) olarak sunuldu. Tedavi sonrası hastalık aktivitesi ile ilgili parametrelerin istatistiksel incelemesinde bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi ve eşleştirilmiş T testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 86 rituksimab, 27 abatacept kullanan hasta dahil edildi. Her iki grubun özellikleri ayrı ayrı değerlendirildi.

4.1. Rituksimab

Ritüksimab kullanan hastaların 71 (%83) tanesi kadın, 15 (%17) tanesi erkektir. Hastaların 32 (%37)'si sigara kullanmış, 54 (%63)'i sigara kullanmamıştır. Ortalama hastalık süresi 152.0 ± 101.7 , tanı yaş ortalaması 41.3 ± 11.6 , hastaların ortalama yaşı ise 52.8 ± 11.2 olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Ritüksimab alan hastaların demografik özellikleri n:86

Kadın cinsiyet n (%)	71 (83)
Erkek cinsiyet n (%)	15 (17)
Yaş (yıl)	52.7 (11.2)
Hastalık süresi (ay)	152.3 (101.7)
Tanı yaşı (yıl)	41.3 (11.6)
Boy (cm)	158.8 (7.9)
Kilo (kg)	73.8 (18.3)
VKI kg/m^2	29.3 (7.3)
Alışkanlık	
-sigara kullanmış n (%)	32 (37)
-sigara kullanmamış n (%)	54 (63)

* VKI: vücut kitle indeksi

* Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir.

Ritüksimab kullanan hastalarda hipertansiyon 21 (%25), hipotiroidi 9 (%11), interstisyel akciğer hastalığı ise 7 (%8) kişi de görülmüştür. Üç (%4) hastanın ritüksimab tedavisi öncesi tanı konulmuş malignitesi mevcuttur. Malignitesi olan hastalardan biri 1999 yılında non-Hodgkin lenfoma nedeniyle

kemoterapi ve radyoterapi görmüş ve şu an remisyondadır. Bir hasta da tiroid papiller kanseri nedeniyle tiroidektomi yapılmış ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştır. Diğer bir hastada prostat kanseri nedeniyle takip edilmektedir. Tablo 8'de rituksimab alan hastaların diğer hastalıkları yer almaktadır.

Ritüksimab alan hastaların 54 (%63)'ü daha önce anti-TNF ilaç kullanmış (grup 1), 32 (%37)'si anti-TNF ilaç kullanmamıştır (grup 2). Grup 1'de anti-TNF sayısının medianı birdir (minimum-maksimum 1-2). Grup 2'de anti-TNF alırken bırakma nedeni olarak sadece direnç %67, dirençle birlikte diğer nedenler (apse, alerji, intertisyel akciğer hastalığı (İAH), malignite, psöriasis, plevral efüzyon) 12 (%22) hastada bulunmuştur. Toplam anti-TNF ilaç süresi ortalama 24.5 ± 23.0 aydır. Etanercept 31 (%57), infliksimab 16 (%30), adalimumab ise 27 (%50) hastada kullanılmıştır. Tablo 9-10'da kullanılan anti-TNF ilaçlar özellikleri yer almaktadır (grup1).

Tablo 8. Rituksimab alan hastaların ek hastalıkları n:86

Hastalık	N (%)
Hipertansiyon	21 (25)
Tip2 Diabetes mellitus	7 (8)
Osteoporoz	10 (12)
Hipotiroidi	9 (11)
Malignite	3 (4)
Hiperlipidemi	2 (2)
İnterstisyel akciğer hastalığı	7 (8)
Koroner arter hastalığı	1 (1)
Obezite	4 (5)
Aritmi	1 (1)
Hepatit C enfeksiyonu	1 (1)
KOAH	3 (4)
Çölyak hastalığı	1 (1)
Aort kapak replasmanı	1 (1)
Sjörger sendromu	2 (2)
Ek hastalık yok	30 (35)

* KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Tablo 9. Rituksimab öncesi anti- TNF alan hastaların özellikleri (Grup 1)

Ritüksimab öncesi anti-TNF alan hasta sayısı n (%)	54 (%63)
Ritüksimab öncesi toplam anti-TNF sayısı median (minimum-maksimum)	1 (1-2)
Ritüksimab öncesi anti-TNF toplam süresi ay	24.5(23.0)
TNF bırakma nedeni n (%)	36 (67)
-direnç	
-enfeksiyon	5 (10)
• akciğer tüberkülozu	1 (2)
• tüberküloz lenfadenit	2 (4)
• apse	1 (2)
• ampiyem	1 (2)
-direnç ve diğer nedenlerin birlikte olması n (%)	12 (22)
• apse	2 (4)
• allerji	3 (6)
• İAH**	2 (4)
• Malignite	2 (4)
• Psoriasis	1 (2)
• Plevral effüzyon	1 (2)
-hasta isteği n (%)	1 (2)

* veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir.

** İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

Tablo 10. Rituksimab öncesi kullanılan anti-TNF ilaçlar ve süresi

anti-TNF ilaçlar	N (%)	Süresi (ay)
Etanercept n (%)	31 (57)	17.7 (21.6)
İnfliksımab n (%)	16 (30)	12.7 (13.0)
Adalimumab n (%)	27 (50)	21.0 (22.6)

* veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir.

Grup 1’de anti-TNF tedavisi öncesi hastaların 47 (%87)’si metotreksat, 40 (%74)’ı sulfasalazin, 30 (%56)’u leflunomid, 39 (%72)’u hidroklorokin ve 40 (%74)’ı steroid kullanmaktaydı. Tablo 11 ve 12’de anti-TNF alan ve almayan hastaların DMARD ve steroid kullanımının süre ve miktarları yer almaktadır.

Tablo 11. Rituksimab öncesi anti-TNF tedavisi alan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu n: 54 (Grup 1)

	Anti-TNF öncesi tedaviler	Anti-TNF-RTX** arası tedaviler	Ritüksimab ile birlikte alınan tedaviler
Metotreksat			
- sayı n (%)	47 (87)	36.0 (66)	25 (46)
- doz mg	13.4 (2.5)	13.5 (2.76)	13.7 (2.8)
- süresi ay	78.0 (81.7)	37.8 (30.0)	20.1 (15.5)
Sulfasalazin			
-sayı n (%)	40 (74)	24 (44)	11 (20)
- doz mg	2012 (645)	2020 (541)	1909 (490)
-süresi ay	81.8 (78.8)	33 (28.5)	17.1 (9.5)
Leflunomid			
-sayı n(%)	30 (56)	36 (67)	30 (56)
-doz mg	19.3 (2.5)	19.2 (2.8)	19.7 (1.8)
-süresi ay	49.7 (58.1)	29.6 (26.6)	21.5 (17.2)
Hikroksiklorokin			
-sayı n (%)	39 (72)	44 (82)	43 (80)
-doz mg	451 (650)	327 (97)	325 (98)
-süresi ay	63.1 (69,2)	33.5 (28.1)	19.5 (14.8)
Steroid			
-sayı n (%)	40 (74)	46 (85)	45 (83)
-doz mg	5.6 (4.1)	5.3 (3.2)	4.9 (2.8)
-süresi ay	75.7 (75.6)	31.3 (29.5)	21.2 (15.9)
Kullanılan DMARD***			
sayısı median (minimum-maksimum)	3 (1-4)	3 (1-4)	2 (0-4)

* veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

RTX: Ritüksimab *DMARD: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Tablo 12. Rituksimab öncesi anti-TNF almayan hastaların dönemlere göre DMARD ve steroid kullanım durumu n:32 (Grup 2)

	**RTX öncesi tedaviler	RTX ile birlikte olan tedaviler
Metotreksat		
- sayı n (%)	25 (78)	17 (53)
- doz mg	12.4 (2.8)	13.1 (2.4)
- süresi ay	61.0 (65.6)	8.2 (4.3)
Sulfasalazin		
-sayı n (%)	19 (59)	5 (16)
-doz mg	1815 (380)	1340 (760)
-süresi ay	86.9 (69.7)	12.4 (6.9)
Leflunomid		
-sayı n (%)	15 (47)	15 (47)
- doz (ortalama)	19.3 (2.6)	18.7 (3.5)
- süresi(ortalama)	35.7 (34.0)	11.9 (10.4)
Hikroksiklorokin		
-sayı n (%)	23 (72)	22 (69)
- doz mg	304 (102)	327.0 (98.5)
- süresi ay	77.1 (67.9)	11.9 (10.4)
Steroid		
-sayı n (%)	23 (72)	25 (78)
-doz mg	7.1 (7.2)	5.5 (4.0)
-süresi ay	92.4 (91.2)	12.4 (10.3)
Kullanılan DMARD*** sayısı (minimum-maksimum)	3 (2-4)	2 (0-3)

*veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

**RTX: Rituksimab

***DMARD: Hastalığı modifiye edici ilaçlar

Rituksimab alan hastalarda en fazla 7 kontrol mevcuttur. Kür sayısı ortalama 2.8 ± 1.9 , ortalama doz miktarı ise 5593 ± 3860 olarak hesaplanmıştır. Tablo 13'te kür sayısı, ortalama doz ve kontrollere geliş süre ortalaması belirtilmektedir.

Tablo 13. Rituksimab kür sayısı, ortama doz ve kontrollere geliş süre ortalaması

Kür sayısı	2.8 (1.9)
Rituksimab süresi ay	17.2 (14.8)
Rituksimab dozu mg	5593 (3860)
1. kontrol süresi ay	7.2 (1.9)
2.kontrol süresi ay	14.5 (3.4)
3.kontrol süresi ay	22.2 (3.9)
4.kontrol süresi ay	30.5 (5.2)
5.kontrol süresi ay	38.8 (5.8)
6.kontrol süresi ay	49.0 (5.2)
7. kontrol süresi ay	57.5 (9.2)

**veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir*

Hastaların başlangıç DAS28 ESR ve CRP değerlerinin karşılaştırılmasıyla baktığımız cevap durumunda karşılatırılabilen hastalarda, DAS28 ESR ve CRP'ye göre) iyi cevap oranı birinci kontrolde 4 (%45) ve 3 (%50) ikinci kontrolde ise 3 (%43) ve 1 (%16) olarak gelmiştir. El grafilerindeki erozyon 48 hastada (%70), ayak grafisinde ise 40 hastada (%65) mevcuttur. Tablo 14, 15, 16'da hastaların rituksimab tedavisine başlangıç ve kontrol verileri yer almaktadır.

Tablo 14. Rituksimab alan hastaların başlangıç el ve ayak grafilerindeki erozyon durumu

Elde erozyon*	N (%)
-var	48 (70)
-yok	20 (30)
Ayakta erozyon *	
-var	40 (65)
-yok	21 (35)

* el grafisi 68 hasta, ayak grafisi 61 hastada değerlendirilmiştir

Tablo 15. Rituksimab alan hastaların başlangıç ve kontrol muayene ve takip değerleri

	RTX başlangıç N=86	RTX 1. Kontrol N=62	RTX 2. kontrol N:37	RTX 3. kontrol N:26	RTX 4.kontrol N:18
Şiş eklem sayısı	63/86** 4.1 (3.4)	39/62** 1.5 (1.8)	28/37** 1.3 (1.9)	15/26** 0.4 (0.6)	10/18** 0.4 (0.7)
Hassas eklem sayısı	63/86** 7.6 (4.5)	39/62** 3.6 (3.3)	28/37** 3.8 (2.9)	15/26** 1.8 (2.1)	10/18** 2.8 (4.0)
DAS28 ESR	56/86** 5.5 (0.8)	15/62** 3.8 (1.1)	8/37** 3.9 (1.0)	4/26** 2.8 (0.8)	5/18** 3.3 (1.5)
DAS28 CRP	47/86** 4.9 (0.8)	11/62** 3.3 (1.2)	6/37** 3.5 (1.2)	5/26** 2.7 (0.5)	4/18** 3.4 (1.0)
HAQ	27/86** 1.2 (0.7)	14/62* 0.5 (0.3)	8/37** 0.9 (0.5)	5/26** 0.5 (0.4)	4/18** 0.9 (1.0)
RF IU/ml	77/86** 229 (382)	44/62** 122 (265)	24/37** 180 (457)	19/26** 82 (133)	14/18** 54 (86)
-negatif n(%)	18 (23)	20 (45)	9 (38)	7 (37)	7 (50)
-pozitif n(%)	59 (77)	24 (55)	15 (62)	12 (63)	7 (50)
Anti-CCP IU/ml	25/86** 482 (883)	4/62** 223 (386)	1/37** 3200		
-negatif n(%)	8 (32)	2 (50)	1 (100)		
-pozitif n(%)	17 (68)	2 (50)			
Globulin g/dl	48/86** 3.4 (0.5)	34/62** 3.0 (0.5)	15/37** 2.9 (0.6)	9/26** 2.7 (0.5)	9/18** 2.6 (0.5)
ESR mm/h	83/86* 45.1 (24.6)	62/62* 27.4 (18.2)	33/37* 23.9 (15.0)	24/26* 24.1 (17.0)	17/18** 18.3 (3.6)
CRP mg/dl	82/86** 3.2 (3.5)	57/62** 1.5 (1.8)	31/37** 1.0 (0.9)	25/26** 1.0 (1.1)	16/18** 1.1 (1.2)
Hasta VAS	62/86** 68.8 (19.4)	15/62** 45.3 (20.3)	9/37** 38.9 (15.4)	5/26** 41.0 (17.5)	4/18** 45 (10)
Doktor VAS	31/55** 60 (19)	15/62** 30.0 (13.6)	9/37** 34.4 (13.3)	4/26** 27.5 (5.0)	4/18** 30.0 (14.1)
Das28-3 ESR	55/86** 5.1 (0.9)	39/62* 3.7 (1.0)	26/37* 3.6 (0.8)	15/26** 3.0 (0.8)	10/18** 2.9 (1.2)
Das28-3 CRP	54/86** 4.5 (0.9)	35/62** 3.3 (0.9)	23/37** 3.3 (0.8)	15/26** 2.6 (0.7)	10/18** 2.9 (0.8)

*elde mevcut verilerin ortalama ve standart sapmaları sunulmuştur.

**verileri olan hastaların o kontroldeki toplam hasta sayısına oranı

Tablo 16. 5, 6 ve 7. kontrollerdeki takip değerleri

	Rituksimab 5.kontrol N:12	Rituksimab 6.kontrol N:4	Rituksimab 7.kontrol N:2
Şiş eklem sayısı	10/12** 0.9 (1.1)	3/4** 1.0 (1.7)	2/2** 1.0 (1.4)
Hassas eklem sayısı	10/12** 3.3 (3.8)	3/4 ** 2.3 (2.5)	2/2** 1.0 (1.4)
DAS-28 ESR	5/12** 3.5 (1.3)	2/4** 3.0 (0.9)	2/2** 2.8 (2.0)
DAS-28 CRP	6/12** 3.7 (0.7)	1/4** 3.32	1/2** 3.52
HAQ	7/12* 0.9 (0.5)	2/4* 0.2 (0.3)	2/2** 0.5 (0.1)
RF IU/ml -negatif n (%) -pozitif n (%)	4/12** 63 (105) 3 (75) 1(25)	3/4** 16.9 (5.4) 3 (100) 0 (0)	1/2** 20 1 (100) 0 (0)
Globulin g/dl	4/12** 2.6 (0.5)	1/4** 2.2	
ESR mm/h	10/12** 17.9 (15.8)	4/4** 15.5 (18.0)	2/2** 9.5 (7.8)
CRP mg/dl	10/12** 0.6 (0.4)	3/4** 0.7 (0.4)	1/2** 0.2
Hasta VAS	7/12** 44.3 (11.3)	2/4** 15.0 (7.1)	2/2** 55.0 (35.4)
Doktor VAS	7/12** 34.3 (12.7)	2/4** 20 (14)	2/2** 30.0 (28.2)
DAS28-3 ESR	8/12** 3.0 (1.2)	3/4** 2.3 (1.6)	2/2** 2.4 (1.6)
DAS28-3 CRP	10/12** 2.9 (1.0)	2/4** 2.8 (1.2)	1/2** 2.7

*veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

** verileri olan hasta sayısının o kontroldeki toplam hasta sayısına oranı

*** 5,6 ve 7. kontrolde anti-CCP verisi bulunmamaktadır.

Rituksimab tedavisi altında hastaların DAS28 cevabı EULAR kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre birinci kontrolde DAS28 ESR’de iyi cevap 4 (%45) ve DAS28 CRP’ de 3(%50), orta cevap 2 (%22) ve 2 (%40), cevapsız (kötü cevap) 3 (%33) ve 1(%10) olarak gelmiştir. Tablo 17’de DAS28 cevap oranları yer almaktadır.

Tablo 17. Rituksimab alanların kontrollerdeki DAS28 ESR ve CRP değerlerinin başlangıca göre cevap durumu (5, 6 ve 7. kontrollerde karşılaştırma yapılamadı)

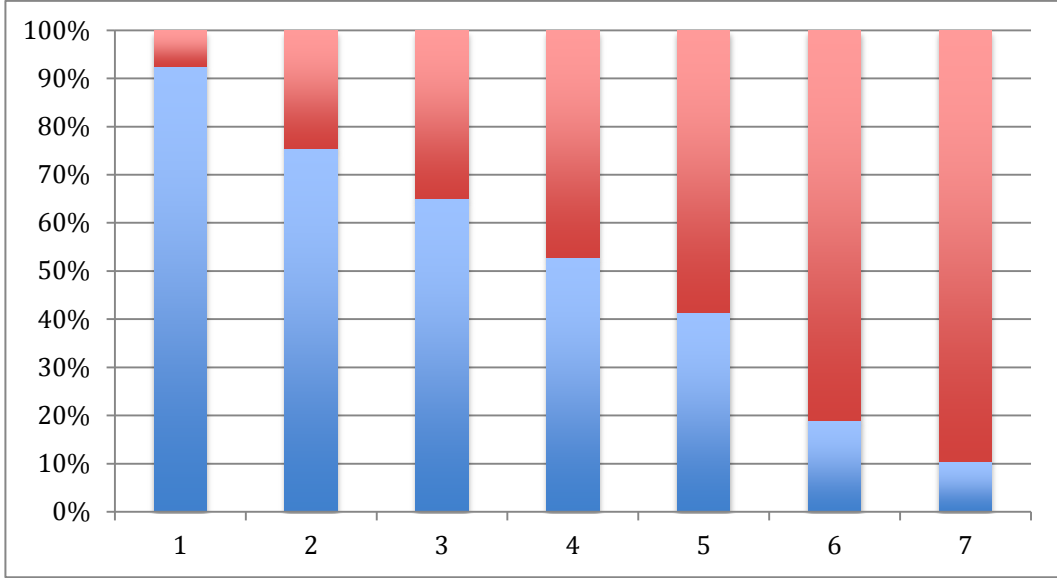
	1. kontrol	2.kontrol	3.kontrol	4.kontrol
İyi Cevap (%)				
-DAS-ESR	4 (45)	3 (43)	2 (32)	1 (25)
-DAS-CRP	3 (50)	1 (18)	2 (100)	1 (33)
Orta cevap (%)				
- DAS-ESR	2 (22)	3 (43)	1 (%18)	2 (50)
- DAS-CRP	2 (40)	2 (32)		1 (33)
Kötü cevap (%)				
- DAS-ESR	3 (33)	1 (10)	3 (50)	1 (25)
- DAS-CRP	1 (10)	3 (50)		1 (33)

Hastalarda oluşan yan etki profilinde ön planda kızarıklık, kaşıntı gibi allerjik reaksiyonlar görmekteyiz (4 hasta (%5)). Rituksimab alan bir hasta ampiyem sonra ölmüştür.

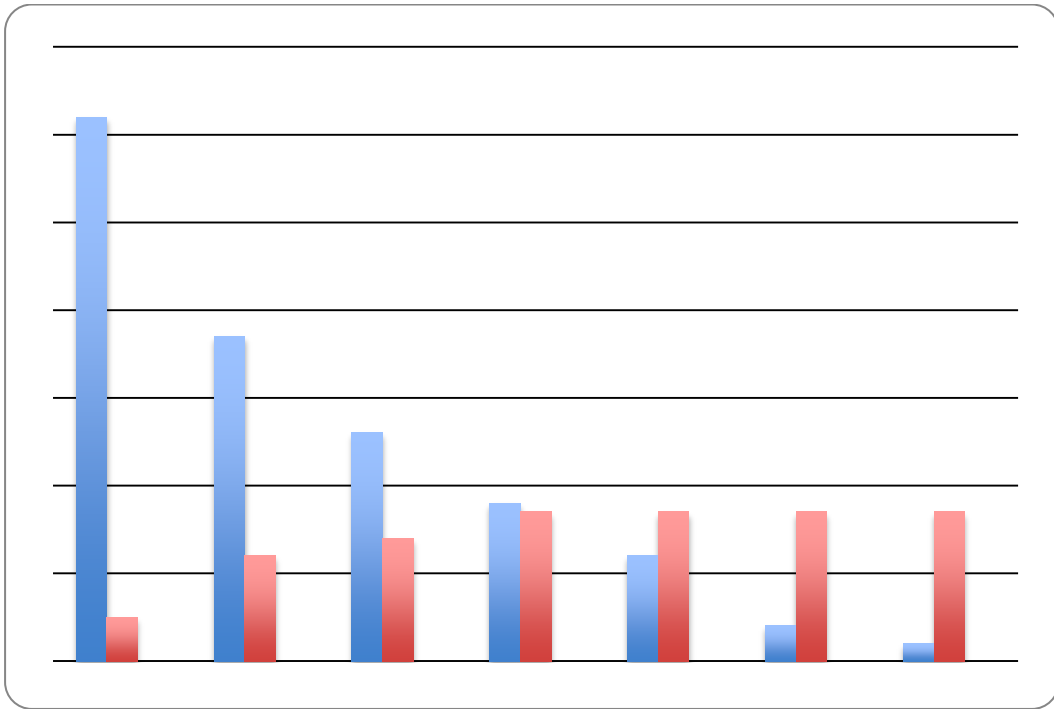
Tablo18. Rituksimabın yan etki profili

Özellik	n (%)
Allerji	4 (6)
Ateş	1 (1)
Baş ağrısı	1 (1)
Nefes darlığı	1 (1)
Çarpıntı	1 (1)
Ağız kuruluğu	1 (1)
HBV	1 (1)
Bel ağrısı	1 (1)
Eksitus	1 (1)
Yan etki yok	54 (82)
Yan etki nedeniyle bırakma	0

Rituksimab alan hastalarda toplam yedi kontrol yapılmıştır. Hastaların takiplerine olan devamlılığı şekil 2 ve 3'te gösterilmektedir. Birinci kontrolde devam etmeyen hasta oranı %8 iken yedinci kontrolde bu oran % 89'a çıkmaktadır



Şekil 2. Rituksimab kullanımında yüzde olarak ilaçta kalma oranı



*şekil:3 kırmızı sütun: Takibe gelmeyen hastalar
mavi sütun: Takibe gelen hastalar*

Şekil 3. Rituksimab kullanımında sayısal olarak ilaçta kalma durumu

Hastaların takip değerleri eşleştirilmiş T testi ile analiz edildiğinde birinci kontrolde anti-CCP ve HAQ değeri hariç diğer değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Tablo 19'da eşleştirilmiş T test analizi yer almaktadır.

Tablo 19. Rituksimab alanlarda takip değerlerinin eşleştirilmiş T test analizi

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
	kontrol	kontrol	kontrol	kontrol	kontrol	kontrol	kontrol
RF	<0,001	<0,001	0,015	0,067	0,367	0,185	*
Anti-CCP	0,500	0,500	*	*	*	*	*
Globulin	<0,001	0,002	0,017	0,003	0,120	*	*
ESR	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,011	0,205
CRP	<0,001	<0,001	0,002	0,006	0,005	0,010	*
DAS28 ESR	<0,001	0,026	0,080	0,093	*	*	*
DAS28 CRP	0,019	0,152	0,125	0,148	0,172	*	*
Hasta VAS	<0,001	0,002	0,733	0,250	0,182	*	*
Doktor VAS	0,004	0,195	*	0,205	*	*	*
HAQ	*	*	*	*	*	*	*
Şiş eklem sayısı	<0,001	<0,001	0,002	0,002	0,002	0,344	0,205
Hassas eklem sayısı	<0,001	<0,001	0,002	0,014	0,069	0,272	0,090
DAS28-3 ESR	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,015	0,110	0,177
DAS28-3 CRP	<0,001	<0,001	<0,001	0,008	0,011	0,252	*

* hesaplanamayan değer
Veriler p değeri olarak gösterilmiştir.

4.2. Abatacept

Abatacept kullanan hastaların 22 (%82)'i kadın, 5 (%18)'i erkektir. Hastaların 8 (%30)'i sigara kullanmış, 19(%70)'ü sigara kullanmamıştır. Ortalama hastalık süresi 123.8±88.6, tanı yaş ortalaması 34,9±14.0 hastaların ortalama yaşı ise 45.0±15.8 olarak bulunmuştur.

Tablo 20. Abatacept alan hastaların demografik özellikleri n:27

Kadın cinsiyet n (%)	22 (82)
Erkek cinsiyet n (%)	5 (18)
Yaş (yıl)	45.0 (15.8)
Tanı yaşı (yıl)	34.9 (14.0)
Hastalık süresi (ay)	123.8 (88.6)
Boy (cm)	160.0 (7,3)
Kilo (kg)	71.6 (14.7)
VKİ*	28.1 (6.4)
Alışkanlık	
-sigara kullanmış n (%)	8 (30)
-sigara kullanmamış n (%)	19 (70)

*VKİ: vücut kitle indeksi

** veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

Abatacept kullanan hastalarda ek hastalık olarak hipertansiyon 7 (%26), malignite 2 (%7) olarak görülmüştür. Malignitesi olan hastalar abatacept kullanımı öncesi dönemde tanı almıştır. Bir hasta serviks kanseri nedeniyle takip edilmektedir. Diğer hasta ise daha önce sol temporal bölgeden kitle eksizyonu yapılmış ve radyoterapi almıştır.

Tablo 21. Abatacept alanlanlarda ek hastalıklar hastalıklar

Özellik	n (%)
Hipertansiyon	7 (26)
Hipotiroidi	1 (3)
Malignite	2 (7)
Osteoporoz	3 (11)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (4)
Koroner arter hastalığı	1 (4)
Ek hastalık yok	13 (48)

Abatacept alan hastaların 20 (%74)'si daha önce anti-TNF ilaç kullanmış (grup 1), 7 (%26)'si anti-TNF ilaç kullanmamıştır (grup 2). Grup 1' de anti-TNF sayısının medianı birdir (minimum-maksimum 1-3). Anti-TNF alırken bırakma nedeni olarak direnç %90 hastada bulunmuştur. Grup 1'de toplam anti-TNF ilaç süresi ortalama 22.0±29.5 aydır. Etanercept 12 (%60), infliksimab 7 (%35), adalimumab ise 11(%55) hastada kullanılmıştır. Tablo 22-23'te anti-TNF ilaç alanların özellikleri yer almaktadır.

Tablo 22. Abatecept öncesi Anti-TNF tedavisi alan hastaların özellikleri n :20 (Grup 1)

Abatacept öncesi anti-TNF alan hasta sayısı n (%)	20 (74)
Abatacept öncesi toplam TNF sayısı median (minimum-maksimum)	1 (1-3)
Abatacept öncesi TNF toplam süresi ay	22.0 (29.5)
Anti-TNF bırakma nedeni	
-direnç n(%)	14 (70)
-dirençle beraber başka nedenler n(%)	4 (20)
• Akciğer tüberkülozu n (%)	1 (5)
• alerji	3 (15)
-malignite n (%)	1 (5)

* veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

Tablo 23. Abatacept öncesi kullanılan anti-TNF ilaçlar; sayı n (%) ve süresi

Aldığı anti-TNF	N (%)	Süresi (ay)
-Etanercept	12 (60)	33.5 (33.5)
-İnfliksımab	7 (35)	14.0 (11.6)
-Adalimumab	11 (55)	8.5 (8.4)

**veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir*

Anti-TNF tedavisi öncesi hastaların 18'i (%90) metotreksat, 9'u (%45) sulfasalazin, 8'i (%40) leflunomid, 12'si (%60) hidroksiklorokin ve 14'ü (%70) steroid kullanmaktaydı. Tablo 24 ve 25'de anti-TNF alan ve almayan hastaların DMARD ve steroid kullanımının süre ve miktarları yer almaktadır.

Tablo 24. Abatacept öncesinde anti-TNF tedavisi alan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu **n: 20 (Grup 1)**

	TNF öncesi tedaviler	Anti-TNF-ABA arası tedaviler	Abatacept ile birlikte olan tedaviler
Metotreksat			
-sayı n(%)	18 (90)	14 (70)	9 (45)
-doz mg	14.7 (2.1)	14.6 (2.4)	15.6 (1.7)
-süresi ay	63.2 (69.7)	21.3 (25.4)	6.8 (3.2)
Sulfasalazin			
-sayı n (%)	9 (45)	5 (25)	2 (10)
-doz mg	1833 (353)	1200 (835)	2000
-süresi ay	94,4 (65,8)	29 (42)	6 (2,8)
Leflunomid			
-sayı n (%)	8 (40)	7 (35)	6 (30)
-doz mg	17.5 (4.6)	18.6 (3.8)	18.3 (4.1)
-süresi ay	64.5 (69.7)	43.6 (35.8)	11.7 (6.0)
Hikroksiklorokin			
-sayı n (%)	12 (60)	14 (70)	10 (50)
-doz mg	316 (102)	314 (102)	300 (105)
-süresi ay	56.6 (65.0)	31.6 (34.8)	8.1 (3.6)
Steroid			
-sayı n (%)	14 (70)	14 (70)	16 (80)
-doz mg	6.1 (4.4)	4.8 (3.3)	5.0 (3.2)
-süresi ay	56.4 (60.0)	34.9 (31.3)	8.1 (5.3)
Kullanılan DMARD sayısı median (minimum-maksimum)	2 (1-4)	2 (1-3)	1 (0-3)

*veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

Tablo 25. Abatacept anti-TNF tedavisi almayan hastaların dönemlere göre kullandığı DMARD ve steroid durumu **n:7 (Grup 2)**

	Abatacept öncesi tedaviler	Abatacept ile birlikte olan tedaviler
Metotreksat - sayı n (%)	6 (86)	3 (43)
- doz mg	12.5 (2.7)	13.3 (2.9)
- süresi ay	51.8 (40.9)	6.0 (3.5)
Sulfasalazin -sayı n (%)	5 (71)	0 (0)
-doz mg	1900 (223)	0
-süresi ay	57.5 (48.8)	0
Leflunomid -sayı n (%)	4 (57)	4 (57)
-doz mg	20.0 (0.0)	20.0 (0.0)
-süresi ay	66.0 (53.3)	4.0 (4.8)
Hikroksiklorokin -sayı n (%)	5 (71)	5 (71)
-doz mg	240.0 (89.4)	320 (109)
-süresi ay	79.2 (81.1)	6.0 (4.3)
Steroid -sayı n (%)	6 (86)	6 (86)
-doz mg	4.2 (2.1)	6.7 (6.8)
-süresi ay	53 (82)	5.5 (4.0)
Kullanılan DMARD sayısı medain (minimum-maksimum)	2 (2-4)	2 (1-2)

* verileri aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir

Abatacept tedavisinin ortalama süresi 7.2±4.9 ay, ortalama miktar ise 4076±2558 mg'dır. Tablo 26'da abatacept tedavisi süresi, dozu ve takip süresi yer almaktadır.

Tablo 26. Abataceptin ortalama doz miktarı ve kontrol süresi

Abatacept süresi ay	7.2 (4.9)
Abatacept dozu mg	4076 (2558)
1. kontrol süresi ay	4.5 (1.4)
2. kontrol süresi ay	9.4 (3.8)
3. kontrol süresi ay	14.0 (2.8)

**veriler aksi belirtilmedikçe ortalama (standart sapma) olarak belirtilmiştir*

Abatacept tedavisi öncesi hastaların el grafisindeki erozyon varlığı 10 (%59) ayak grafisindeki erozyon varlığı ise 5 (%50) olarak saptandı. DAS28 ESR ve CRP değerleri ise başlangıçta sırasıyla 5.3±1.2 ve 4.9±1.2'den 9.2 aylar arası kontrollerde 3.2±1.2 ve 3.0±1.3'e gerilemiştir. Tablo 27, 28 ve 29'da tedavi öncesi ve sonrası takip değerleri yer almaktadır.

Tablo 27. Abatacept kullanan hastaların başlangıç el ve ayak grafilerindeki erozyon varlığı

Elde erozyon *	
-var n (%)	10 (59)
-yok n (%)	7 (41)
Ayakta erozyon *	
-var n (%)	5 (50)
-yok n (%)	5 (50)

**El grafisi 17, ayak grafisi 10 hastada değerlendirilmiştir*

Tablo 28. Abatacept alan hastaların başlangıç ve takip değerleri

	Abatacept başlangıç N=27	Abatacept 1.kontrolü N=18	Abatacept 2.kontrol N:5	Abatacept 3. kontrol N:2
Şiş eklem sayısı	21/27** 4.0 (3.7)	12/18** 0.7 (1.0)	2/5** 2.0 (2.8)	
Hassas eklem	21/27** 7.8 (5.6)	12/18** 2.4 (1.8)	2/5** 2.5 (2.1)	
DAS28 ESR	16/27** 5.3 (1.2)	10/18** 3.5 (1.2)	3/5** 3.2 (1.2)	
DAS28 CRP	14/27** 4.9 (1.2)	10/18** 3.3 (0.9)	2/5** 3.0 (1.3)	
HAQ	12/27** 1.0 (0.7)	6/18** 0.8 (0.5)	2/5** 0.4 (0.4)	
RF IU/ml	22/27** 89.7 (257.0)	7/18** 28.4 (30.1)	2/5** 20	
-negatif n (%)	11 (50)	5 (71)		
-pozitif n (%)	11 (50)	2 (29)	2 (100)	
Anti-CCP U/ml	4/27** 293 (407)	1/18** 2503		
-negatif n (%)	1(25)			
-pozitif n (%)	3(75)	1 (100)		
ESR mm/h	27/27** 35.5 (229)	18/18** 29.1 (23.7)	5/5** 12.0 (5.9)	2/2** 30.0 (21.2)
CRP mg/dl	26/26** 2.6 (2.8)	18/18** 1.6 (1.8)	5/5** 0.5 (0.4)	2/2** 4.0 (5.3)
Hasta VAS	20/27** 55.5 (23.9)	10/18** 39.0 (18.5)	3/5** 50 (10)	
Doktor VAS	11/27** 52.3 (15.7)	6/18** 35 (12)	2/5** 25 (7)	
DAS28-3 sedim	21/27** 4.7 (1.2)	12/18** 3.2 (1.2)	2/5** 3.4 (0.9)	
DAS28-3 CRP	20/27** 4.4 (1.0)	12/18** 3.1 (0.8)	2/5** 2.7 (0.1)	

*veriler aksi belirtilmedikçe eldeki ortalama (standart sapma) şeklinde gösterilmektedir.

** hasta sayısının o kontroldeki hasta sayısına göre durumu

*** ABA: Abatacept

Tablo 29. Abatacept kullananların 1. kontroldeki cevap oranı

	1. kontrol
İyi Cevap (%)	
-DAS-ESR	1 (16)
-DAS-CRP	1 (16)
Orta cevap (%)	
- DAS-ESR	4 (68)
- DAS-CRP	4 (68)
Kötü cevap (%)	
- DAS-ESR	1 (16)
- DAS-CRP	1 (16)

Abatacept kullanan Hastaların sadece 2 (%11)'sinde alerjik reaksiyon olmuştur. Yan etki nedeniyle tedaviye son verilen hasta yoktur.

Tablo 30. Abatacept alanlarda yan etki profile

Alerji n (%)	2(11)
Yan etki yok n (%)	16(89)

Kontrollerin başlangıç değerleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 31'de yer almaktadır.

Tablo 31. Abaccept alan hastaların takip değerlerinin Wilcoxon analizi

	1.kontrol	2.kontrol	3.kontrol
RF	0,686	0,180	*
Anti-CCP	*	*	*
ESR	0,05	0,104	0,180
CRP	0,049	0,500	0,655
DAS28		*	*
ESR	0,046		
DAS28 CRP	0,116	*	*
Hasta VAS	0,074	0,655	*
Doktor VAS	0,157	*	*
HAQ	0,655	*	*
Şiş eklem sayısı	0,006	*	*
Hassas eklem sayısı	0,049	*	*
DAS28-3 ESR	0,008	*	*
DAS28-3 CRP	0,041	*	*

* hesaplanmayan veriler

** veriler p değeri olarak belirtilmiştir

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda rituksimab ve abateceptin etkinlik ve güvenilirliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hem anti-TNF'ye dirençli grupta hem de daha önce anti-TNF kullanmamış hasta grubunda her iki ilaç etkili ve güvenilir bulunmuştur. Gerçi abatecept ile ilgili hasta sayısı henüz yeterli düzeye ulaşmamakla birlikte özellikle rituksimab etkin bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Rituksimab ile hem hastalık aktivite ölçüklerinde belirgin düzelme hem de akut faz yanıtlarında da belirgin iyileşme saptanmıştır. Bu iyileşme halinin 6 aylık aralıklarla yapılan ölçümlerde devam ettiği görülmüştür. Hastaların rituksimabta ilk 1 yıl içerisinde kullanım oranlarının oldukça iyi olduğu saptanmıştır, ilk 6 ayda %92, ilk bir yılda %76 ilaçta kalım olduğu görülmüştür. İlaçta sağ kalımın yanında yan etkiler açısından da değerlendirildiğinde önemli infüzyon reaksiyonu saptanmamıştır. Sadece bir hastamızda rituksimabın ilk dozundan sonra ampiyem gelişmiş ve takibinde hasta ölmüştür.

Bu çalışmanın sonuçlarını rituksimabın randomize kontrollü çalışmaları ile karşılaştırdığımızda ilginç sonuçlara ulaşmaktayız. Ancak bu karşılaştırmayı anti-TNF dirençli ve anti-TNF naïve olarak ikiye ayırarak yapmak daha uygun olur. Rituksimabın anti-TNF dirençli çalışması REFLEX çalışmasıdır, biyolojik-non biyolojik DMARD dirençli çalışması ise DANCER'dir. Anti-TNF dirençli grupta bizim ulaştığımız sonuçlar ve REFLEX ile karşılaştırması şu şekildedir. REFLEX çalışmasında rituksimab+metotreksat kolunda bir anti-TNF kullanan hasta sayısı 186 (%60), iki anti-TNF kullanan sayısı 94 (%31), 28 (%9) hasta ise üç anti-TNF ilaç kullanmıştır [198]. Hastalar etanercept, infliksimab veya adalimumab almıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan toplam anti-TNF ilaç sayısının medianı 1 (minimum 1 maksimum 2), bir anti-TNF kullanan %63, iki anti-TNF %37 hasta mevcuttur ve anti-TNF ilaç kullanma süresi de 24.5 ± 23.0 ay olarak saptanmıştır. REFLEX çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda üç tane anti-TNF ilaç kullanan hasta yoktur. REFLEX çalışmasında infliksimab 219 (%71), adalimumab 71 (%23), etanercept 168 (%55) kullanan hasta sayısı varken (235) bizim çalışmamızda etanercept ve adalimumab ağırlıklı olarak gelmiştir

(etanercept 31 (%57), adalimumab 27 (%50) ve infliksimab 16 (%30). REFLEX çalışmasında anti-TNF tedaviye devam etmeme nedeni %92 oranında yetersiz etkinlik (direnç) olduğu görülürken bizim çalışmamızda sadece direnç %67, dirençle birlikte başka nedenler %22 hastada saptanmıştır (toplam %89). Bu sonuçlara göre anti-TNF'nin kesilme nedenleri REFLEX çalışmasında ve bizim çalışmamızda benzerdir. REFLEX çalışmasında ayrıca rituksimab öncesi bir anti-TNF kullanan hastalar iki veya daha fazla anti-TNF kullananlara göre daha olumlu sonuç vermiştir [198]. Bizim çalışmamızın REFLEX çalışmasından belki de en önemli farkı burada ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada anti-TNF ilaç alsın veya almasın etkililik açısından fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda başlangıçta 59 hastada (%77) RF pozitif, 18 hastada ise (%23) RF negatif olarak gelmiştir. Hastaların takipleri sırasında RF pozitifliğinde azalma olduğu görülmüştür. İlk kontrolde RF pozitifliği %55, ikinci kontrolde %62, üçüncü kontrolde ise %63 hastada görülmüştür. Kontrollerdeki romatoid faktör pozitif hasta sayısı az gibi görünse de orantısız olarak baktığımızda birinci kontrolden sonra ciddi değişiklik olmamıştır. Ayrıca başlangıçtaki anti-CCP pozitif olan %68 hasta varken, birinci kontrolde bu oran %50 olarak saptanmıştır. REFLEX çalışmasında da ortalama RF seviyesindeki düşüş %40-50 civarında olmuştur ve 24 haftalık takiplerde düşük seviyede seyretmiştir. RA patolojisinde antikor üretimi önemli olmasından dolayı otoantikor durumu rituksimab cevabını etkileyebilir mi sorusu çalışmalarda incelenmiştir. REFLEX çalışmasında RF pozitif hasta sayısı 249 (%79)'du. Hastaların ACR20 cevabında bazal RF durumunun önemli olmadığı, fakat RF negatif hastaların RF pozitif hastalara göre biraz daha az ACR20 cevabı verdiği söylenebilir (%41, %54). Bu durum rituksimabın RA immünoopatogenezinde T hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı gibi yolaklar başta olmak üzere değişik yolaklardan da etki ettiğini düşündürmektedir [198]. REFLEX çalışmasından farklı olarak başka bir çalışmada RF pozitifliği RTX klinik cevabını öngördüğü, ayrıca rituksimabın RF eksprese eden B hücre klonlarını anti-CCP eksprese eden klonlara göre daha fazla hedef aldığı vurgulanmaktadır [220]. Ancak bizim çalışmamızda

RF pozitif ve RF negatif hastalarda ilaç etkinliğini değerlendirmek için yeterli hasta popülasyonu yoktur. Öte yandan RF'de takip sırasında anlamlı derecede düşüklük olduğu görülmüştür.

Ritüksimabın etkinliğini göstermenin bir diğer yolu da uzun dönemli biyolojik kayıt sistemlerinde ritüksimabın etkinliği ve ilaç devamlılığı oranlarıdır. Gerçekten de Van Vollenhoven ve arkadaşlarının [221] kayıt havuzu analizinde ilk 6 ayda DAS28 değişimi anti-TNF dirençlilerde 6.2'den 4.1'e dirençli olanlarda ise 6.1'den 4.1'e düşüş olmuştur. Vander Cruysen ve arkadaşlarının [222] 497 hastalık kayıt sisteminde 2. yılda DAS28 değerinde 2.2'lik azalma söz konusudur. Bizim çalışmamızdaki iyileşme oranları kayıt sistemlerindeki benzer şekildedir. Prudhomme ve arkadaşlarının [223] prospektif gözlemsel çalışmasında EULAR cevap oranlarında iyi, orta ve cevapsızlarda sırasıyla %63, %11, %26 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda karşılaştırabildiğimiz hasta sayısı az olmasına rağmen DAS28 ESR cevap oranlarında %45, %22, %33 DAS28 CRP karşılaştırmasında ise %50, %32 ve %18 olarak gelmiştir. Hasta sayısının az olmasına rağmen iyi ve orta cevap oranları toplamında benzer oran söz konusudur. 9 klinik çalışmayı içeren (REFLEX, DANCER dahil) retrospektif kontrollü çalışmada 1 yıllık ilaç devamlılığı % 87 bulunmuştur [224]. Belçika kayıt sistemlerinde (Mabthera İn Rheumatoid arthritis) %12 hasta 40 haftalık ortanca takip süresinde tedaviye son vermiştir. Bunların % 8 direnç nedeniyle, % 4'ü ise yan etkiler nedeniyle bırakmıştır [222]. Bizim çalışmamızda da özellikle ilk yıl içerisinde önemli bir hasta popülasyonunda ilaç devamlılığının sağlandığı görülmüştür (%75). Randomize kontrollü çalışmalardan farklı olarak günlük pratiği yansıtan bizim çalışmamızdaki ilaç devamlılık oranları aynı zamanda ilacın etkin ve güvenilir olduğunun dolaylı bir kanıtıdır. Çünkü genel prensip olarak eğer bir ilaç etkisiz veya yan etkisi varsa hasta ilacı bırakır. İlk altı ayda %92 ilaçta kalım çok iyi bir orandır.

Ritüksimab ile anti-TNF ilaçlar genel olarak DMARD'lara dirençli hasta grubuna verilmektedir. Bu hastalar aslında genel RA popülasyonunun %30-40'ını oluşturmaktadır. Bir hastaya anti-TNF ilaç mı yoksa ritüksimab veya abatecept mi verileceği biraz da hastanın diğer komorbid durumlarıyla

bağlantılıdır. Gerçekten de özellikle interstisyel akciğer hastalığı olanlarda anti-TNF ilaç kullanımı ile ilgili bazı soru işaretleri vardır. Benzer durum malignite ve enfeksiyon (özellikle de tüberküloz) için de geçerlidir. Bizim hasta grubumuzda hastaların %8'inde İAH, %4 'ünde malignite öyküsü vardı. Ayrıca rituksimab alan hastaların 21'inde (%25) hipertansiyon, 7'sinde (%8) tip 2 diabetes mellitus, 10'unda (%12) osteoporoz, 9'unda (%11) hipotiroidi gibi hastalıklar eşlik etmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı romatoid artrit en sık akciğer bulgusudur [225]. Rituksimab kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında kullanılmaktadır. Hepatit C enfeksiyonu olan bir hasta (%1) rituksimab ile tedavi edilmiştir. Hepatit B enfeksiyonu antiviral profilaksi gerektirirken hepatit C enfeksiyonu olanlar profilaksi almadan rituksimab ile tedavi edilebilirler [188].

Ritüksimab öncesi anti-TNF kullanmayan hastaların kullanmama nedeni olarak tanı konulmuş malignite veya malignite şüphesiyle birlikte tüberküloz gibi ciddi enfeksiyon geçirmiş olması yer almaktadır. Enfeksiyon açısından yüksek riskli gruplarda rituksimab tedavisi anti-TNF tedavisine iyi bir alternatif olarak görülmektedir [226].

DMARD tedavisi dirençli hastalarda yapılan bir diğer rituksimab araştırması DANCER çalışmasıdır. Grup 2'deki hastalar rituksimab öncesi metotreksat % 78, steroid % 72 oranında kullanılmaktaydı. DMARD sayısı medianı 3 (minimum 2 maksimum 4) olarak hesaplanmıştır. DANCER çalışmasında da ilk 6 aylık takip sonrası DAS28'de görülen iyileşme 500 mg ve 1000 mg'lık iki farklı protokol için 1.79 ve 2.05 olmuştur. Bizim çalışmamızda sadece 2x1000 mg şeklinde kürler uygulanmaktadır. DANCER çalışmasında hastalar rituksimabla beraber metotreksat almaya devam ederken farklı olarak bizim çalışmamızda metotreksat kullanımı % 53'e gerilemiştir. Buna rağmen benzer DAS28 iyileşmesi görülmüştür. Steroid kullanımı rituksimab sonrası da devam etmiştir. Fakat DANCER çalışmasına göre steroid kullanımının ilk bir aydaki akut faz cevabına yardımcı olması dışında klinik iyileşmede önemli katkısı bulunmamıştır [199]. Biyolojik olmayan DMARD tedavisine dirençli hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastanın anti-TNF kullanmasından

bağımsız olarak rituksimabın etkili olduğu görülmüştür. McGonagle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada non-biyolojik DMARD tedavisine dirençli romatoid artritli hastalarda rituksimabın 1000 ve 500 mg dozlar şeklinde uygulanması değerlendirilmiş. 6. ayın sonunda % 36.4 hasta iyi cevap gösterirken % 50 hasta ise 12. ayın sonunda iyi cevap göstermiştir [227]. Bizim çalışmamızda veriler az olmakla birlikte ilk kontrolde DAS28 ESR cevabında % 45, 2. kontrolde ise %43 oranında iyi cevap elde edilmiştir. Aynı zamanda CRP cevabında da çalıma benzer şekilde her dönemde iyileşme görmekteyiz

Hasta VAS değerinin yer almadığı DAS28-3 değerlerinde ise ilk 5 kontrolde hem ESR hem de CRP için istatistiksel anlamlı değişim söz konusudur. 3'lü hesaplanan DAS28 değeri hastanın o anki ruh halinden etkilenmiyor fakat hastanın iyilik hal durumunu da içermiyor. Biyolojik tedavi için seçilen hastalarda yapılan bir çalışma da DAS28-3 CRP DAS28 CRP'ye göre hastalık aktivitesini daha düşük göstermiştir. Her iki skor için hassas eklem sayısı güçlü bir belirleyicidir. Hastanın global VAS skorlaması da DAS28 CRP(4) için belirleyici olabilir. Hasta değerlendirmesinin olmaması DAS28-3 CRP'yi daha objektif gösterebilir. Ama klinik uygulama da her iki skoru birbirinin yerine dikkat etmeden kullanmamak gerekir [228].

Rituksimab alan hastaların birinci kontrole gelme süresinin ortalaması 7.1 ± 1.9 , ikinci kontrol 14.5 ± 3.4 , üçüncü kontrol 22.2 ± 3.9 , dördüncü kontrolde bu süre 30.5 ± 5.2 olarak karşımıza çıkmaktadır. Takibe devamsızlığın artması tedaviye cevabı da olumsuz yönde etkilemektedir. Ortalama rituksimab dozu ise 5593 ± 3860 kür sayısı ise 2.8 ± 1.9 olarak hesaplanmıştır.

Yan etki profiline baktığımızda bizim çalışmamızda 54 (%82) hastada herhangi bir yan etki saptanmazken 4 (%6) hastada kızarıklık, kaşıntı gibi allerjik reaksiyon gözlenmiştir. Rituksimab tedavisinde oluşan bu reaksiyonlar B hücre ölümü sonrası salgılanan sitokinlere bağlanmaktadır. 1 hastada (%1) hepatit B enfeksiyonu saptandı (aktivasyon veya yeni enfeksiyon mu bilinmiyor). Bir hasta (%1) ilk kür sonrası ampiyem nedeniyle ölmüştür. İnfüzyon reaksiyonları çoğunlukla ilk infüzyonda olur ve hastaların %30-45'inde görülebilir [197]. Bizim hastalarımızda da görülmüş olan baş ağrısı,

ateş, titreme, dispne, sırt ağrısı, kaşıntı, döküntü sık olan semptomlar arasındadır. Hiç bir hastamızda bronkospazm veya ciddi hipotansiyon görülmemiştir. Vollenhowen ve arkadaşlarının uzun dönem rituksimab etkilerinin analizinin yapıldığı çalışmada (REFLEX ve DANCER çalışmalarını içeriyor) en sık yan etki olarak özellikle ilk infüzyonlarda görülen infüzyon bağımlı reaksiyonlardır [224]. Benzer olarak bizim çalışmamızda da alerjik reaksiyonlar ön plandadır. Vollenhowen ve arkadaşlarını rituksimabın yan etki nedeniyle bırakan hasta oranını % 5 olarak bulmuştur [224]. Bir hastamız ampiyem nedeniyle ölmüştür. Bu durum dışında ciddi infeksiyon veya tedaviyi bırakmaya neden olabilecek ciddi yan etki görülmemiştir. Ancak şu da akılda tutulmalıdır ki, hastaların %22'si takiplerine henüz gelmemiştir. Bu nedenle bu hasta grubunda gelişmiş olabilecek olası yan etkiler bu çalışmada sorgulanmamıştır. Aynı analizde kardiyak yan etki ve malignite ile rituksimab arasında ilişki saptanmazken benzer olarak çalışmamızda klinik olarak belirgin kardiyak yan etki veya malignite gözlenmemiştir. Vollenhowen ve arkadaşlarının analizinde tüberküloz vakası görülmezken [224] benzer olarak bizde şu ana kadar tüberküloz veya diğer fırsatçı enfeksiyon vakasıyla karşılaşmadık. Hatta tüberkülozu olan RA hastalarında rituksimab kullanılabilir. Türkiye'den yayınlanan 2 vakalık seride, bir hasta anti-TNF tedavisi alırken bir hasta ise tüberküloz ile aynı zamanda RA tanısı almış. Her iki hasta da sırasıyla 18 ve 36 aylık takipler sonrası romatoid artritte remisyon ve tüberkülozu da inaktif hale gelmiştir [229]. Çok nadir infeksiyon olan PML ise Vollenhowen ve arkadaşlarının analizine göre 1 vakada görülürken bizim hastalarımızda PML vakası bulunmamaktadır.

Abatacept alan hasta sayımız ve takip süresi rituksimabtan farklı olarak daha azdır. Bu nedenle diğer çalışmalarla karşılaştırmak güç olacaktır. Grup 1 anti-TNF kullanan hastaları içermektedir. ATTAİN çalışmasında infliksimab % 67,8, etanercept %32 oranında kullanılmışken (çalışma döneminde adalimumab yaygın değildi) bizim çalışmamızda rituksimab grubuna benzer şekilde %60 etanercept ve % 55 adalimumab hakimiyeti vardır. Hastaların abatacepte geçiş nedenlerine baktığımızda 14 (%70) hasta sadece direnç, 4 (%20) hastada ise dirençle birlikte diğer nedenler yer

almaktadır (1 hasta akciğer tüberkülozu, 3 hastada alerji). Etanercept 12 (%60), adalimumab 11 (%55), infliksimab ise 7 (%35) hasta kullanmıştır. ATTAİN çalışmasında sadece anti-TNF dirençli hastalar dahil edilmiştir [214]. Abatacept öncesi metotreksat kullanımı ATTAİN ile benzerlik göstermektedir (%78-%90).

Çalışmamızda birinci kontrol süresi 4.5 ± 1.4 ay olarak hesaplanmıştır. ATTAİN çalışmasına ilk 6 aylık tedavi sonrasında şiş ve hassas eklem sayısında görülen anlamlı azalma benzer şekilde bizim çalışmamızda da ilk kontrolde gözlenmiştir. DAS28-ESR ve DAS28-CRP'de birinci kontrolde azalma mevcuttur. Sadece DAS28 ESR değerinde istatistiksel anlamlı azalma vardır. Sırasıyla DAS28-ESR ve DAS28-CRP'de 5.3 ± 1.2 'den 3.5 ± 1.2 ve 4.9 ± 1.2 'den 3.3 ± 0.9 'a azalma saptanmıştır. ATTAİN çalışmasında bakılmayan bizim değerlendirdiğimiz DAS28-3 ESR ve CRP değerlerinde birinci kontrolde anlamlı azalma söz konusudur. ATTAİN'e benzer şekilde akut faz cevabında (CRP) istatistiksel anlamlı azalma olmuştur.

ATTAİN çalışmasında vurgulanan diğer bir nokta ise HAQ skorunda olan düzelmedir. HAQ skorundaki iyileşmeyi 0.3'ten fazla azalma kabul edildiğinde ATTAİN çalışmasında 6 ayda %47,3 azalma saptanmıştır [214]. Farklı olarak hasta sayısının az olmasından dolayı HAQ skorunda başlangıçta 1.0 ± 0.7 olan değer birinci kontrolde 0.8 ± 0.5 ' e ikinci kontrolde ise 0.4 ± 0.4 'ye gerileme göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hastalarımızın sadece %11'inde ciddi olmayan infüzyon reaksiyonları gözlenmiştir. ATTAİN çalışmasında % 5 oranında akut infüzyon reaksiyonu gözlenirken %3.5 oranında yan etkiye bağlı tedaviyi bırakma mevcuttur. Bizim çalışmamızda ilacı bırakmasını gerektirecek ciddi enfeksiyon veya allerjik reaksiyon görülmemekle birlikte bildirilmiş enfeksiyon vakası da yoktur.

Çalışmamızın bazı önemli eksiklikleri mevcuttur. Rituksimab ve abatacept kliniğimizde son zamanlarda tercih edilen iki ilaç grubu olduğu için hasta sayımız yeterli değildir. Özellikle abatacept grubundaki hasta sayısı sonuçları doğru değerlendirmemize engel olabilir. Bununla birlikte retrospektif yaptığımız çalışmada her sonuca ulaşamadık. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada takibe gelmeyen hastalar telefonla aranmamıştır ve takibe

gelmemeye nedenleri sorgulanmamıştır. Bu nedenle bu hastalarda görülmüş olabilecek önemli yan etkiler bu çalışmada yer almamıştır. Sonuçları değerlendirirken bu açıdan da bakılmasında fayda vardır. Hastaların takip el-ayak x-ray görüntülemelerinin olmaması da etkinliği değerlendirmemizde bir engel oluşturabilir.

Ritüksimab ve abatacept kliniğimizde son yıllarda hem DMARD hem de anti-TNF dirençli hasta gruplarında tercih ettiğimiz ilaçlardır. RA tedavisinde direnç ve yan etki durumlarında hangi ilaç grubunun tercih edileceği rehberler tarafından tam olarak belirlenmemiştir. Ritüksimab ve abatacept her iki grup hastada da etkin ve güvenilir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Her iki ilaçla ilgili daha fazla sayıda hastayı içeren birebir karşılaştırılmalı prospektif çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak B ve T hücre blokörü ilaçlar DMARD'lara dirençli RA hastalarında anti-TNF ilaç kullanmamış veya bu ilaçlara dirençli gruplarda genel olarak etkili ve güvenilir bulunmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Günlük pratikte RA hastalarında B hücre blokörü ve T hücre blokörü ilaçlar hem anti-TNF dirençli, hem de anti-TNF naive hastalarda etkin ve güvenilirdir.
2. Rituksimab için ilaçta kalım oldukça yüksektir, bu durum etkili ve güvenilir olduğunun bir kanıtıdır.
3. İlaçlara bağlı basit allerjik reaksiyonlar literatürle benzer oranlarda görülmüştür. Ciddi enfeksiyon ve ölüm bir hastada saptanmıştır.
4. Rituksimab tedavisi, RA'nın önemli komorbid durumlarından birisi olan intertisyel akciğer hastalarında da güvenilir olarak kullanılmıştır.
5. Anti-TNF sonrası gelişebilecek maligniteler özellikle de lenfoma halen kafa karıştırıcıdır. Rituksimab bu açıdan da güvenilirdir. Bizim 3 hastamızda malignite öyküsü vardı, bunların birisinde de lenfoma öyküsü mevcuttu. Bu hasta grubunda rituksimab güvenilir olarak kullanılmıştır.
6. Her ne kadar retrospektif ve özellikle abatecept açısından göreceli düşük hasta sayısı olan bir çalışma olsa da günlük pratiği yansıtması açısından bu çalışma önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Landre-Beauvais, A.J., *The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800.* Joint Bone Spine, 2001. **68**(2): p. 130-43.
2. Scott, D.L., F. Wolfe, and T.W. Huizinga, *Rheumatoid arthritis.* Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1094-108.
3. Symmons, D., et al., *The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century.* Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(7): p. 793-800.
4. Carbonell, J., et al., *The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(7): p. 1088-92.
5. Silman AJ, H.M., *Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis.* Rheumatoid arthritis, ed. S.A. Hochberg MC, SMolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 2009, Philadelphia, PA: Mosby. pp. 15_22.
6. Del Puente, A., et al., *High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians.* Am J Epidemiol, 1989. **129**(6): p. 1170-8.
7. Moolenburgh, J.D., H.A. Valkenburg, and P.B. Fourie, *A population study on rheumatoid arthritis in Lesotho, southern Africa.* Ann Rheum Dis, 1986. **45**(8): p. 691-5.
8. Doran, M.F., et al., *Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(3): p. 625-31.
9. GS, F., *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.* Sixth ed ed. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. H.E. Ruddy S, Sledge CB. 2001, Philadelphia: WB Saunders. 921-966.
10. Wordsworth, P. and J. Bell, *Polygenic susceptibility in rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 1991. **50**(6): p. 343-6.
11. Stastny, P., *Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 1978. **298**(16): p. 869-71.
12. Gregersen, P.K., J. Silver, and R.J. Winchester, *The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of*

- susceptibility to rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1987. **30**(11): p. 1205-13.
13. Turesson, C., et al., *The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(6): p. R1386-93.
 14. Moreno, I., et al., *Association of the shared epitope with radiological severity of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1996. **23**(1): p. 6-9.
 15. Gonzalez-Gay, M.A., C. Garcia-Porrúa, and A.H. Hajeer, *Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2002. **31**(6): p. 355-60.
 16. Wucherpfennig, K.W. and J.L. Strominger, *Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: a mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases*. J Exp Med, 1995. **181**(5): p. 1597-601.
 17. Bhayani, H.R. and S.M. Hedrick, *The role of polymorphic amino acids of the MHC molecule in the selection of the T cell repertoire*. J Immunol, 1991. **146**(4): p. 1093-8.
 18. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition*. J Clin Invest, 1990. **85**(4): p. 1051-7.
 19. De Almeida, D.E., et al., *Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope*. J Immunol, 2010. **185**(3): p. 1927-34.
 20. Lie, B.A., et al., *Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(12): p. 1604-9.
 21. Silman AJ, H.M., *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Rheumatoid arthritis. 1993, Oxford, UK: Oxford University Press. pp. 7_68.
 22. Symmons, D.P., et al., *The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register*. Br J Rheumatol, 1994. **33**(8): p. 735-9.

23. Ansar Ahmed, S., M.J. Dauphinee, and N. Talal, *Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice*. J Immunol, 1985. **134**(1): p. 204-10.
24. Takagi, H., et al., *Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism*. J Rheumatol, 2000. **27**(7): p. 1638-42.
25. Weyand, C.M., et al., *The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(5): p. 817-22.
26. Wolfe, F., et al., *The mortality of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(4): p. 481-94.
27. Jawaheer, D., et al., *Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(10): p. 3087-94.
28. Liao, K.P., L. Alfredsson, and E.W. Karlson, *Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2009. **21**(3): p. 279-83.
29. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 835-41.
30. Costenbader, K.H., et al., *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. Am J Med, 2006. **119**(6): p. 503 e1-9.
31. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 38-46.
32. Mercado, F.B., et al., *Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis*. J Periodontol, 2001. **72**(6): p. 779-87.
33. Andriantsitohaina, R., J.C. Stoclet, and R.D. Bukoski, *Role of endothelium on the effects of neuropeptide Y in mesenteric resistance arteries of spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rats*. J Pharmacol Exp Ther, 1991. **257**(1): p. 276-81.

34. Tobon, G.J., P. Youinou, and A. Saraux, *The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis*. J Autoimmun, 2010. **35**(1): p. 10-4.
35. Ostensen, M. and G. Husby, *A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(9): p. 1155-9.
36. Hazes, J.M., et al., *Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(12): p. 1770-5.
37. Dugowson, C.E., et al., *Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(12): p. 1502-7.
38. Cope, A.P., *Rheumatoid arthritis chapter 52*. Robert R. Rich, MD, Thomas A. Fleisher, MD, William T. Shearer, MD, PhD, Harry W. Schroeder, II, MD, PhD, Anthony J. Frew and Cornelia M. Weyand, ed. M. Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, MD, William T. Shearer, MD, PhD, Harry W. Schroeder, II, MD, PhD, Anthony J. Frew and Cornelia M. Weyand. 2013.
39. Choy, E.H. and G.S. Panayi, *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 907-16.
40. Lanchbury, J.S., *The HLA association with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 1992. **10**(3): p. 301-4.
41. Blass, S., J.M. Engel, and G.R. Burmester, *The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(12): p. 2499-506.
42. Isler, P., et al., *Cell surface glycoproteins expressed on activated human T cells induce production of interleukin-1 beta by monocyctic cells: a possible role of CD69*. Eur Cytokine Netw, 1993. **4**(1): p. 15-23.
43. Kong, Y.Y., et al., *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. Nature, 1999. **402**(6759): p. 304-9.

44. Panayi, G.S., *Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism?* Nat Clin Pract Rheumatol, 2006. **2**(2): p. 58-9.
45. Lebre, M.C., et al., *Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles.* Am J Pathol, 2008. **172**(4): p. 940-50.
46. Cantaert, T., et al., *Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(7): p. 1944-56.
47. Chabaud, M., et al., *Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines.* J Immunol, 1998. **161**(1): p. 409-14.
48. Genovese, M.C., et al., *LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(4): p. 929-39.
49. Behrens, F., et al., *Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(9): p. 1151-6.
50. Nadkarni, S., C. Mauri, and M.R. Ehrenstein, *Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta.* J Exp Med, 2007. **204**(1): p. 33-9.
51. Liu, M.F., et al., *The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium.* Arthritis Rheum, 1996. **39**(1): p. 110-4.
52. Schwartz, R.H., *Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy.* Cell, 1992. **71**(7): p. 1065-8.
53. Ohata, J., et al., *Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines.* J Immunol, 2005. **174**(2): p. 864-70.

54. Kryger, M.H., *Management of obstructive sleep apnea*. Clin Chest Med, 1992. **13**(3): p. 481-92.
55. Cornish, A.L., et al., *G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis*. Nat Rev Rheumatol, 2009. **5**(10): p. 554-9.
56. Haringman, J.J., et al., *Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(6): p. 834-8.
57. Cascao, R., et al., *Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(8): p. 531-5.
58. Nigrovic, P.A. and D.M. Lee, *Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis*. Immunol Rev, 2007. **217**: p. 19-37.
59. Hess, A., et al., *Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(9): p. 3731-6.
60. Rhee, D.K., et al., *The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 622-31.
61. Sabeh, F., D. Fox, and S.J. Weiss, *Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function*. J Immunol, 2010. **184**(11): p. 6396-406.
62. Visser, H., et al., *How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(2): p. 357-65.
63. Gravallesse, E.M., et al., *Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis*. Am J Pathol, 1998. **152**(4): p. 943-51.
64. Schett, G. and S.L. Teitelbaum, *Osteoclasts and arthritis*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(7): p. 1142-6.
65. McGonagle, D., et al., *Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(4): p. 1042-51.

66. Banal, F., et al., *Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1184-91.
67. Morvan, J., et al., *Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10-year cohort*. J Rheumatol, 2009. **36**(11): p. 2428-34.
68. Emery, P., et al., *Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial)*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(3): p. 510-6.
69. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
70. Harris, E.D., Jr., *Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy*. N Engl J Med, 1990. **322**(18): p. 1277-89.
71. Fleming, A., et al., *Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement*. Ann Rheum Dis, 1976. **35**(4): p. 361-4.
72. Posalski J, W.M., *Articular and periarticular manifestations of established rheumatoid arthritis*. Rheumatoid arthritis. , ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 2009, Philadelphia: Mosby. pp. 49_61.
73. Escalante, A., *Rheumatoid Arthritis*. Women and Health, ed. R.T.a.K.M.R. Marlene B. Goldman. 2013, San Antonio. 771–784.
74. Turesson C, M.E., . *Clinical features of rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations*. Rheumatoid arthritis, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 2009, Philadelphia: Mosby. pp. 62_7.
75. Del Rincon, I. and A. Escalante, *Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2003. **5**(4): p. 278-86.

76. Van Doornum, S., et al., *Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(7): p. 2061-8.
77. Roux, C., *Osteoporosis in inflammatory joint diseases*. *Osteoporos Int*, 2011. **22**(2): p. 421-33.
78. JSH, G., *Rheumatic diseases, immunological mechanisms and prospects for new therapies*. University of Cambridge, 1999. **59**(5): p. 329-330.
79. Kuriya, B., et al., *Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(9): p. 1482-5.
80. Shmerling, R.H. and T.L. Delbanco, *The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility*. *Am J Med*, 1991. **91**(5): p. 528-34.
81. van der Heijde, D.M., et al., *Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature*. *Semin Arthritis Rheum*, 1988. **17**(4): p. 284-92.
82. Masi, A.T., et al., *Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome*. *Semin Arthritis Rheum*, 1976. **4**(4): p. 299-326.
83. Erhardt, C.C., et al., *Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study*. *Ann Rheum Dis*, 1989. **48**(1): p. 7-13.
84. Listing, J., et al., *HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis*. *Berlin Collaborating Rheumatological Study Group*. *J Rheumatol*, 2000. **27**(9): p. 2100-9.
85. Klareskog, L., et al., *Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise*. *Curr Opin Rheumatol*, 2008. **20**(3): p. 300-5.

86. Suzuki, A., R. Yamada, and K. Yamamoto, *Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1108**: p. 323-39.
87. Vossenaar, E.R., et al., *Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(4): p. 373-81.
88. Simon, M., et al., *The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis*. J Clin Invest, 1993. **92**(3): p. 1387-93.
89. Schellekens, G.A., et al., *Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies*. J Clin Invest, 1998. **101**(1): p. 273-81.
90. Fabien, N., et al., *Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study*. Clin Rev Allergy Immunol, 2008. **34**(1): p. 40-4.
91. Nell, V.P., et al., *Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(12): p. 1731-6.
92. Combe, B., et al., *Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1736-43.
93. Lane, S.K. and J.W. Gravel, Jr., *Clinical utility of common serum rheumatologic tests*. Am Fam Physician, 2002. **65**(6): p. 1073-80.
94. van der Heijde, D.M., et al., *Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(1): p. 26-34.
95. Fuchs, H.A., et al., *Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease*. J Rheumatol, 1989. **16**(5): p. 585-91.

96. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1988. **31**(3): p. 315-24.
97. Nissila, M., et al., *Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study*. *Scand J Rheumatol*, 1983. **12**(1): p. 33-8.
98. Machold, K.P., et al., *Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(11): p. 2278-87.
99. Klarlund, M., et al., *Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group*. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59**(7): p. 521-8.
100. McQueen, F.M., et al., *Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset*. *Ann Rheum Dis*, 1998. **57**(6): p. 350-6.
101. McQueen, F.M., et al., *Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(7): p. 1814-27.
102. Farrant, J.M., P.J. O'Connor, and A.J. Grainger, *Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis*. *Skeletal Radiol*, 2007. **36**(4): p. 269-79.
103. Terslev, L., et al., *Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(9): p. 2434-41.
104. Lipsky, P.E., *Algorithms for the diagnosis and management of musculoskeletal complaints. Introduction*. *Am J Med*, 1997. **103**(6A): p. 1S-2S.
105. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1580-8.

106. Aggarwal, R., et al., *Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(11): p. 1472-83.
107. Hart, L.E., et al., *Grading of tenderness as a source of interrater error in the Ritchie articular index*. J Rheumatol, 1985. **12**(4): p. 716-7.
108. Smolen, J.S., et al., *Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 38-43.
109. Martinez-Amenos, A., et al., *Evaluation of two educative models in a primary care hypertension programme*. J Hum Hypertens, 1990. **4**(4): p. 362-4.
110. van Leeuwen, M.A., et al., *Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system*. J Rheumatol, 1997. **24**(1): p. 20-7.
111. Horton, S.C., C.A. Walsh, and P. Emery, *Established rheumatoid arthritis: rationale for best practice: physicians' perspective of how to realise tight control in clinical practice*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(4): p. 509-21.
112. Smolen, J.S. and D. Aletaha, *Monitoring rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(3): p. 252-8.
113. Salomon-Escoto, K.I., E.M. Gravallesse, and J. Kay, *Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(4): p. 497-507.
114. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
115. van Gestel, A.M., et al., *Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology*

- and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. Arthritis Rheum, 1996. 39(1): p. 34-40.*
116. Felson, D.T., et al., *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum, 2011. 63(3): p. 573-86.*
 117. Singh, J.A., et al., *2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. 64(5): p. 625-39.*
 118. Saag, K.G., et al., *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2008. 59(6): p. 762-84.*
 119. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis, G., *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum, 2002. 46(2): p. 328-46.*
 120. Singh, G., *Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Am J Med, 1998. 105(1B): p. 31S-38S.*
 121. FitzGerald, G.A. and C. Patrono, *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med, 2001. 345(6): p. 433-42.*
 122. Chan, F.K., et al., *Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med, 2002. 347(26): p. 2104-10.*
 123. Buttgereit, F., et al., *Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. Arthritis Rheum, 2011. 63(1): p. 1-9.*
 124. Boers, M., et al., *Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet, 1997. 350(9074): p. 309-18.*
 125. Hoes, J.N., et al., *Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. Ann Rheum Dis, 2009. 68(12): p. 1833-8.*

126. McDougall, R., et al., *Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls*. J Rheumatol, 1994. **21**(7): p. 1207-13.
127. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update*. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum, 2001. **44**(7): p. 1496-503.
128. Park-Wyllie, L., et al., *Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies*. Teratology, 2000. **62**(6): p. 385-92.
129. Jacobs, J.W., *Optimal use of non-biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51 Suppl 4**: p. iv3-8.
130. Furst, D.E., et al., *Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1989. **16**(3): p. 313-20.
131. Gerards, A.H., et al., *Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(10): p. 1189-96.
132. Tugwell, P., et al., *Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial*. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum, 2000. **43**(3): p. 506-14.
133. David M Lee, M.E.W., *rheumatoid arthritis review*. the lancet, 2001. **358**: p. 903-911.
134. Kremer, J.M., *Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 1999. **29**(1): p. 14-26.
135. Manna, S.K., A. Mukhopadhyay, and B.B. Aggarwal, *Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effects on NF-kappa B*,

- activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis. J Immunol, 2000. 165(10): p. 5962-9.*
136. Siemasko, K., et al., *Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in IgG1 production. J Immunol, 1998. 160(4): p. 1581-8.*
 137. Burger, D., et al., *The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. Rheumatology (Oxford), 2003. 42(1): p. 89-96.*
 138. Breedveld, F.C. and J.M. Dayer, *Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2000. 59(11): p. 841-9.*
 139. Beaman, J.M., et al., *Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations. Ann Pharmacother, 2002. 36(1): p. 75-7.*
 140. Smolen, J.S., et al., *Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. Lancet, 1999. 353(9149): p. 259-66.*
 141. Strand, V., et al., *Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med, 1999. 159(21): p. 2542-50.*
 142. Cohen, S., et al., *Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum, 2001. 44(9): p. 1984-92.*
 143. Sharp, J.T., et al., *Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum, 2000. 43(3): p. 495-505.*

144. Kremer, J.M., et al., *Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med, 2002. **137**(9): p. 726-33.
145. Amos, R.S., *The history of the use of sulphasalazine in rheumatology.* Br J Rheumatol, 1995. **34 Suppl 2**: p. 2-6.
146. Pullar, T., J.A. Hunter, and H.A. Capell, *Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis?* Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6481): p. 1535-8.
147. Smedegard, G. and J. Bjork, *Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis.* Br J Rheumatol, 1995. **34 Suppl 2**: p. 7-15.
148. Volin, M.V., et al., *The effect of sulfasalazine on rheumatoid arthritic synovial tissue chemokine production.* Exp Mol Pathol, 2002. **73**(2): p. 84-92.
149. Cronstein, B.N., *Therapeutic cocktails for rheumatoid arthritis: the mixmaster's guide.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2041-3.
150. Rodenburg, R.J., et al., *The antiinflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor alpha expression in macrophages by inducing apoptosis.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(9): p. 1941-50.
151. Hirohata, S., et al., *Regulation of human B cell function by sulfasalazine and its metabolites.* Int Immunopharmacol, 2002. **2**(5): p. 631-40.
152. Fuchs, H.A., *Use of sulfasalazine in rheumatic diseases.* Bull Rheum Dis, 1997. **46**(7): p. 3-4.
153. Giles JT, B.J., *Management of rheumatoid arthritis: synovitis.* 4th ed ed. Rheumatology, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds.) 2008, Philadelphia: Mosby Elsevier pp 887-896.
154. S, Y., *Uzun etkili ilaçlar.* Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006. **2**(25): p. 52-59.
155. Top C, T.H., *Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar.* Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008(28): p. 387-398.

156. Curtis, J.R. and J.A. Singh, *Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care*. Clin Ther, 2011. **33**(6): p. 679-707.
157. Olsen, N.J. and C.M. Stein, *New drugs for rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2167-79.
158. Korth-Bradley, J.M., et al., *The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers*. Ann Pharmacother, 2000. **34**(2): p. 161-4.
159. Keystone, E.C., et al., *Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 353-63.
160. Knight, D.M., et al., *Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody*. Mol Immunol, 1993. **30**(16): p. 1443-53.
161. Atzeni, F., et al., *Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(5): p. 575-9.
162. St Clair, E.W., et al., *The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(6): p. 1451-9.
163. Poddubnyy, D. and M. Rudwaleit, *Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. Expert Opin Drug Saf, 2011. **10**(4): p. 655-73.
164. Ash, Z. and P. Emery, *Golimumab - a new tool in the armoury against inflammatory arthritis*. Ann Med, 2011. **43**(2): p. 133-41.
165. Horton, S., C. Walsh, and P. Emery, *Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis*. Expert Opin Biol Ther, 2012. **12**(2): p. 235-49.
166. Smolen, J.S. and P. Emery, *Infliximab: 12 years of experience*. Arthritis Res Ther, 2011. **13 Suppl 1**: p. S2.

167. Atzeni, F. and P. Sarzi-Puttini, *Twelve years' experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: how it has changed clinical practice*. Expert Rev Clin Immunol, 2012. **8**(3): p. 213-22.
168. Maini, R., et al., *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group*. Lancet, 1999. **354**(9194): p. 1932-9.
169. Moreland, L.W., et al., *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 478-86.
170. St Clair, E.W., et al., *Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(11): p. 3432-43.
171. Lipsky, P.E., et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1594-602.
172. Weinblatt, M.E., et al., *A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate*. N Engl J Med, 1999. **340**(4): p. 253-9.
173. Klareskog, L., et al., *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9410): p. 675-81.
174. Weinblatt, M.E., et al., *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(1): p. 35-45.
175. Wagner, C.L., et al., *Consequences of immunogenicity to the therapeutic monoclonal antibodies ReoPro and Remicade*. Dev Biol (Basel), 2003. **112**: p. 37-53.

176. Eriksson, C., et al., *Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(3): p. 403-7.
177. Dixon, W.G., et al., *Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(3): p. 522-8.
178. Mohan, N., et al., *Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(12): p. 2862-9.
179. Wolfe, F. and K. Michaud, *Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(9): p. 2886-95.
180. Campion, G.V., et al., *Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(7): p. 1092-101.
181. Yang, B.B., S. Baughman, and J.T. Sullivan, *Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function*. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. **74**(1): p. 85-94.
182. Bresnihan, B., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(12): p. 2196-204.
183. Cohen, S., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(3): p. 614-24.
184. Jiang, Y., et al., *A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression*

- and correlation of Genant and Larsen scores. Arthritis Rheum, 2000. 43(5): p. 1001-9.*
185. Bresnihan, B. and G. Cunnane, *Interleukin-1 receptor antagonist. Rheum Dis Clin North Am, 1998. 24(3): p. 615-28.*
 186. Fleischmann, R.M., et al., *Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 2003. 48(4): p. 927-34.*
 187. Murakami, M., et al., *IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. Science, 1993. 260(5115): p. 1808-10.*
 188. Shouvik Dass, E.M.V., Paul Emery, *CHAPTER 10I – Rituximab. Rheumatoid Arthritis, ed. M. Marc C. Hochberg, MPH, Alan J. Silman, MD, FRCP, Josef S. Smolen, MD, Michael E. Weinblatt, MD, and Michael H. Weisman, MD. 2009: mosby. 362-366.*
 189. Hoyer, B.F., et al., *Long-lived plasma cells and their contribution to autoimmunity. Ann N Y Acad Sci, 2005. 1050: p. 124-33.*
 190. Edwards, J.C. and G. Cambridge, *Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen. Br J Rheumatol, 1998. 37(2): p. 126-30.*
 191. Rantapaa-Dahlqvist, S., et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2003. 48(10): p. 2741-9.*
 192. Collins-Burow, B. and E.S. Santos, *Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther, 2007. 7(3): p. 257-73.*
 193. Edwards, J.C., G. Cambridge, and M.J. Leandro, *B cell depletion therapy in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. 20(5): p. 915-28.*
 194. Reff, M.E., et al., *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood, 1994. 83(2): p. 435-45.*

195. Czuczman, M.S., *Combination chemotherapy and rituximab*. *Anticancer Drugs*, 2001. **12 Suppl 2**: p. S15-9.
196. Cragg, M.S., et al., *The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy*. *Curr Dir Autoimmun*, 2005. **8**: p. 140-74.
197. Edwards, J.C., et al., *Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(25): p. 2572-81.
198. Cohen, S.B., et al., *Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(9): p. 2793-806.
199. Emery, P., et al., *The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(5): p. 1390-400.
200. Keystone, E., et al., *Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(12): p. 3896-908.
201. Smolen, J.S., et al., *Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(2): p. 143-50.
202. Kimby, E., *Tolerability and safety of rituximab (MabThera)*. *Cancer Treat Rev*, 2005. **31**(6): p. 456-73.
203. Yeo, W. and P.J. Johnson, *Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy*. *Hepatology*, 2006. **43**(2): p. 209-20.
204. Hainsworth, J.D., *Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res Ther*, 2003. **5 Suppl 4**: p. S12-6.

205. Buch, M.H., et al., *Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 909-20.
206. Fleischmann, R.M., *Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3225-8.
207. Clifford, D.B., et al., *Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis*. Arch Neurol, 2011. **68**(9): p. 1156-64.
208. Sara Kaprove Penn, L.W.M., *CHAPTER 10H – Abatacept*. Rheumatoid Arthritis, ed. M. Marc C. Hochberg, MPH, Alan J. Silman, MD, FRCP, Josef S. Smolen, MD, Michael E. Weinblatt, MD, and Michael H. Weisman, MD. 2009: mosby. 356-361.
209. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006. **2**(4): p. 201-10.
210. Bluestone, J.A., E.W. St Clair, and L.A. Turka, *CTLA4lg: bridging the basic immunology with clinical application*. Immunity, 2006. **24**(3): p. 233-8.
211. Brunner-Weinzierl, M.C., H. Hoff, and G.R. Burmester, *Multiple functions for CD28 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 during different phases of T cell responses: implications for arthritis and autoimmune diseases*. Arthritis Res Ther, 2004. **6**(2): p. 45-54.
212. Salomon, B. and J.A. Bluestone, *Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation*. Annu Rev Immunol, 2001. **19**: p. 225-52.
213. Perrin, P.J., et al., *CTLA-4 blockade enhances clinical disease and cytokine production during experimental allergic encephalomyelitis*. J Immunol, 1996. **157**(4): p. 1333-6.
214. Genovese, M.C., et al., *Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition*. N Engl J Med, 2005. **353**(11): p. 1114-23.

215. Genovese, M.C., et al., *Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(4): p. 547-54.
216. Westhovens, R., et al., *Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(10): p. 1238-46.
217. Wells, G., et al., *Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2007. **34**(2): p. 280-9.
218. Kremer, J.M., et al., *Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **144**(12): p. 865-76.
219. Vita, A.J., et al., *Aging, health risks, and cumulative disability*. N Engl J Med, 1998. **338**(15): p. 1035-41.
220. Quartuccio, L., et al., *Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(12): p. 1557-9.
221. Van Vollenhoven R, C.K., Nasonov E et al, *Six-month results from the collaborative European regis-tries for rituximab in rheumatoid arthritis (CERERRA). Efficacy of rituximab is highest in RF-positive patients and in those who failed at most one prior anti-TNF*. Arthritis rheum 2009. **60**(Suppl): p. S624-5.
222. Vander Cruyssen, B., et al., *The Belgian MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(5): p. R169.
223. Prudhomme C, S.-G.E., Phillippe P et al, *Rheumatoid arthritis patients treated with rituximab in the real-life: efficacy depend on rheumatoid factor positivity but not on methotrexate association or previous*

- treatment with anti-TNF alpha. Ann Rheum Dis 2009(68(Suppl 3)): p. 438-9.*
224. van Vollenhoven, R.F., et al., *Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol, 2010. 37(3): p. 558-67.*
225. Tanoue, L.T., *Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med, 1998. 19(4): p. 667-85, viii.*
226. Xanthouli, P., S. Sailer, and C. Fiehn, *Rituximab (RTX) as an Alternative to TNF-Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis and High Risk of Severe Infections: A Systematic Analysis of the Experience in One Center. Open Rheumatol J, 2012. 6: p. 286-9.*
227. McGonagle, D., et al., *Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2008. 47(6): p. 865-7.*
228. Madsen, O.R., *Is DAS28-CRP with three and four variables interchangeable in individual patients selected for biological treatment in daily clinical practice? Clin Rheumatol, 2011. 30(12): p. 1577-82.*
229. Pehlivan, Y., et al., *Rituximab seems to be a safer alternative in patients with active rheumatoid arthritis with tuberculosis. BMJ Case Rep, 2013. 2013.*