



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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİ
ROMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLİP BİYOLOJİK
TEDAVİ ALAN ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ
KOMORBİD HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer Denizhan TATAR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA 2022



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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİ
ROMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLİP BİYOLOJİK
TEDAVİ ALAN ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ
KOMORBİD HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Denizhan TATAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali İhsan ERTENLİ

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Tez danıőmanım Prof. Dr. Ali İhsan Ertenli'ye; bu süreçte bana yardımcı olan Prof. Dr. Umut Kalyoncu ve Uzm. Dr. Güllü Sandal Uzun başta olmak üzere Romatoloji poliklinikte birlikte çalıştığım tüm hocalarım, araştırma görevlisi arkadaşlarım ve çalışanlarına; en zor günlerimde, hastanede geçirdiğim uzun saatlerde her zaman yanımda olduğunu hissettiğim eşim Gül Tatar'a teşekkür ederim. Bu süreçte hayatımıza giren, aramıza katılmak üzere olan ailemizin yeni üyesine de verdiği manevi destek için bir teşekkür gönderiyorum.

Dr. Ömer Denizhan TATAR

Ankara, 2022

ÖZET

Tatar O. D. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde Takip Edilip Biyolojik Tedavi Alan Romatoid Artrit Hastalarının Komorbid Hastalıklarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022.

Bu çalışmanın amacı biyolojik DMARD (bDMARD) tedavisi alan Romatoid Artrit (RA) hastalarına eşlik eden komorbidite prevalansının belirlenmesi, biyolojik tedavi altında bu hastalıkların seyrinin incelenmesi ve komorbiditelerin hastalık aktivitesi üzerine etkisinin belirlenmesidir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalında 2013-2020 yılları arasında takip edilen ve bDMARD tedavisi almış 581 RA hastası dahil edildi. Retrospektif olarak ilk bDMARD tarihinden itibaren tüm hasta kayıtları incelendi. Buna göre hastaların 143'ü (%24.6) erkekti. Son vizit yaşı ortalama 50.3 (13.8) idi. Takip süresi ortalama 26.0 (20.9) aydı. Charlson komorbidite indeksi tüm hastalarda hesaplanmış olup, ortalaması 2.43 (1.72), ortancası 2.0 (1-13) idi. 228/581 (%39.2) hastanın en az bir komorbiditesi mevcuttu. bDMARD başlangıcında hastaların %41.1'i obezdi. Kadınlar erkeklerden daha kiloluydu (29.8'e karşı 27.5 p:0.002). Son vizitte ise VKİ bilinen 516 hastanın %42.1'inin obez olduğu görüldü. bDMARD başlangıcında diyabet öyküsü bilinen hastaların %13.8'inde diyabet tanısı mevcuttu. Takipte 21 hastada diyabet geliştiği görüldü ve diyabet insidansı 100 hasta yılında 2.47 (%95 GA: 1.62-3.77) hesaplandı. bDMARD başlangıcında hastaların %28.6'sında hipertansiyon mevcuttu. Lipid parametreleri bilinen hastaların %51.4'ünde LDL-K, %25.5'inde TG, %17.4'ünde total kolesterol yüksek bulundu. 42 (%7.2) hastada koroner arter hastalığı (KAH) mevcut olup, bunların 29'unun prematür KAH olduğu görüldü. Takipte 17 hastada KAH geliştiği görüldü ve KAH insidansı 100 hasta yılında 1.84 (%95 GA 1.15-2.94), prematür KAH insidansı ise 100 hasta yılında 1.08 (%95 GA 0.58-2.0) olarak hesaplandı. bDMARD öncesinde DAS-28 skoru yüksek olanlarda obezite daha sıkı. HAQ-DI skoru yüksek olanların ise çoğunlukla kadın, daha ileri yaşta, VKİ daha yüksek, komorbidite sayılarının ve kardiyovasküler risklerinin daha fazla olduğu görüldü. Yapılan çok değişkenli analizde ise bDMARD başlangıcında obezite varlığının DAS-28 tedavi cevabını olumsuz etkilediği görüldü (OR 1.04, %95 GA 1.0-1.08). Sonuç olarak bDMARD alan RA hastalarının tedavi yanıtlarında, eşlik eden komorbiditelerin önemli olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (biyolojik), komorbidite, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Tatar O. D. Evaluation of Comorbid Diseases of Rheumatoid Arthritis Patients Followed Up in Hacettepe University Hospital Rheumatology Outpatient Clinic and Receiving Biological Treatment. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine. Ankara, 2022.

The aim of this study is to determine the prevalence of comorbidities accompanying Rheumatoid Arthritis (RA) patients receiving biological DMARD (bDMARD) treatment, to examine the course of these diseases under biological treatment, and to determine the effect of comorbidities on disease activity. The study included 581 RA patients who were followed up in the Department of Rheumatology at Hacettepe University between 2013 and 2020 and received bDMARD treatment. All patient records from the date of the first bDMARD were reviewed retrospectively. Accordingly, 143 (24.6%) of the patients were male. The mean age at last visit was 50.3 (13.8). The mean follow-up period was 26.0 (20.9) months. Charlson comorbidity index was calculated in all patients, with a mean of 2.43 (1.72) and a median of 2.0 (1-13). 228/581 (39.2%) patients had at least one comorbidity. 41.1% of patients were obese at the start of bDMARD. Women were heavier than men (27.5 versus 29.8 p:0.002). At the last visit, 42.1% of 516 patients with known BMI were obese. Diabetes mellitus was present in 13.8% of patients with known diabetes history at the start of bDMARD. At follow-up, 21 patients developed diabetes, and the incidence of diabetes was calculated as 2.47 (95% CI: 1.62-3.77) in 100 patient-years. At the beginning of bDMARD, 28.6% of the patients had hypertension. LDL-C was found to be high in 51.4%, TG in 25.5%, and total cholesterol in 17.4% of patients with known lipid parameters. Coronary artery disease (CAD) was present in 42 (7.2%) patients, 29 of them were found to have premature CAD. At follow-up, 17 patients developed CAD, and the incidence of CAD was 1.84 (95% CI 1.15-2.94) in 100 patient-years, and the incidence of premature CAD was 1.08 (95% CI 0.58-2.0) in 100 patient-years. Obesity was more common in patients with a high DAS-28 score before bDMARD. It was observed that those with high HAQ-DI scores were mostly women, were older, had a higher BMI, had a higher number of comorbidities and had higher cardiovascular risks. In the multivariate analysis, it was observed that the presence of obesity at the beginning of bDMARD negatively affected the DAS-28 treatment response (OR 1.04, 95% CI 1.0-1.08). In conclusion, comorbidities appear to be important in the treatment response of RA patients receiving bDMARDs.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs), comorbidity, disease activity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid Artrit.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji.....	2
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Klinik, Tanı ve Laboratuvar Bulguları.....	5
2.1.6. Eklem Dışı Tutulum.....	6
2.1.7. Radyolojik Bulgular.....	7
2.1.8. Prognoz	7
2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	8
2.1.10. Tedavi.....	9
2.1.11. Romatoid Artrit'e Eşlik Eden Komorbiditeler	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Çalışma Popülasyonu	13
3.2. Romatoid Artrit Hastalarının Özellikleri	13
3.3. Romatoid Artrit Nedeniyle Kullanılan İlaçlar	13
3.4. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinin ve Hastanın Fonksiyonel Durumunun Değerlendirilmesi	14
3.5. Romatoid Artrit Hastalarının Komorbiditeleri	15

3.6. Romatoid Artrit Hastalarının Takip Vizitlerinde ve Son Vizitinde Yapılan Değerlendirmeler	20
3.7. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR	21
4.1. Çalışma Popülasyonu.....	21
4.2. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarının Genel Özellikleri	21
4.3. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Şikayet Başlangıcı ve Hastalık Gelişimi Arasındaki Zamansal İlişki	21
4.4. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Laboratuvar Özellikleri.....	23
4.5. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Seçimleri	23
4.6. BDMARD Başlanmadan Önceki ve Son Vizitteki Hastalık Aktivitesi ve Fonksiyonel Durum.....	25
4.7. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Komorbiditelerin Genel Dağılımı	25
4.8. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarının Komorbiditelerinin Özellikleri	30
4.8.1. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Sigara İçme Öyküsü.....	31
4.8.2. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında VKİ ve Obezite Sıklığı	31
4.8.3. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Diabetes Mellitus Prevalansı	34
4.8.4. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Tedavinin Başlangıcında Hipertansiyon Sıklığı	36
4.8.5. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Hiperlipidemi Sıklığı	37
4.8.6. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Hiperürisemi Sıklığı.....	38
4.8.7. Koroner Arter Hastalığı ve Serebrovasküler Olay Sıklığı	38
4.8.8. Renal Fonksiyonlar	39

4.8.9. Akciğer Hastalıkları, Tiroid Fonksiyonları ve Kanser Sıklığı	39
4.8.10. Hepatit B, Hepatit C ve Latent Tüberküloz Sıklığı	40
4.8.11. BDMARD Alan Romatoid Artrit Hastalarında Cerrahi Öyküsü	41
4.9. Laboratuvar Bulgularına Göre Komorbiditelerin Dağılımı	41
4.10. Klinik Özellikleri, Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonel Durum ve Komorbiditeler	42
4.10.1. BDMARD Öncesi Hastalık Aktivitesi ve Komorbiditelerin İlişkisi	42
4.10.2. Tedavi Cevabı ve Komorbiditelerin İlişkisi	44
4.10.2.1. Hastalık Aktivitesindeki Değişimler ve Komorbiditelerin İlişkisi	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKÇA	69
8. EKLER	90
Ek.1: HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)	90
Ek.2: Turnitin Makbuzu ve Ekran Görüntüsü	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

κ	Kappa
%	Yüzde
>	Büyüktür
<	Küçüktür
\geq	Büyük Eşit
\leq	Küçük Eşit
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ACE inh.	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
ACPA	Anti-citrullinated-protein antibody
ACR	American College of Rheumatology
AGA	American Gastroenterological Association
AH	Ailesel Hiperlipidemi
AKS	Akut Koroner Sendrom
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijeni
APASL	The Asian Pacific Association for the Study of Liver
ARB	Anjiotensin reseptör Blokörü
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BDMARD	Biyolojik DMARD
Beta Bl.	Beta Blokör
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca Kanal Bl.	Kalsiyum Kanal Blokörü
CD4	Cluster Of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CPDAI	Composite Psoriatic Disease Activity Index
CRP	C-Reaktif Protein
csDMARD	Konvansiyonel DMARD

CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DAS-28	Disease Activity Score
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatologic Drugs
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASL	European Association for the Study of Liver
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	The European Alliance Of Associations For Rheumatology
EUROASPIRE	European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease
G1	Normal/Yüksek GFH (GFH: > 90)
G2	GFH'da Ilımlı Azalma (GFH: 60-90)
G3a	GFH'da Ilımlı-Orta Düzeyde Azalma (GFH: 45-60)
G3b	GFH'da Orta-Şiddetli Azalma (GFH: 30-45)
G4	GFH'da Şiddetli Azalma (GFH: 15-30)
G5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği (GFH: < 15)
GA	Güven Aralığı
GD	Global Değerlendirme
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HbA1c	Hemoglobin A1c
HBc total	Hepatit B Cor Antijeni
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HDL-K	High Density Lipoprotein
HES	Hassas Eklem Sayısı
HL	Hiperlipidemi
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HT	Hipertansiyon
ICD-10	International Classification Of Disease-10

Ig	Immunoglobulin
IL	İnterlökin
INAH	İzoniyazid
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Low-Density Lipoprotein
MDA	Minimal Disease Activity
MHC	Major Histocompatibility Complex
MI	Myokard Infarktüsü
mg/dl	Miligram/Desilitre
ml/dk/1.73m²	Mililitre/dakika/1.73metrekare
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PADI	Peptidil Arjinin Deiminaz
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PPD	Pürified Protein Derivative
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
Scr	Serum Kreatinin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SUA	Serum Urik Asiti
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
ŞES	Şiş Eklem Sayısı
SVH	Serebrovasküler Hastalık
Th	T helper cells
TIA	Transient İskemik Atak
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol
TLR	Toll-like receptor

TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-alfa
US	Ultrasonografi
VAS	Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 4.1: Romatoid Artrit şikayet başlangıcı ve hastalık gelişimi arasındaki zamansal ilişki	22
Şekil 4.2: Romatoid Artritte komorbidite indekslerinin sayısı	26

TABLOLAR

Sayfa No:

Tablo 2.1:	2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	5
Tablo 2.2:	Hastalık Aktivite Skorlarına Göre Gruplama	9
Tablo 3.1:	Kardiyovasküler Risk Gruplaması	18
Tablo 3.2:	Charlson Komorbidite İndeksi	19
Tablo 4.1:	Romatoid Artrit hastalarında genel özellikler ve laboratuvar değerleri	22
Tablo 4.2:	Romatoid Artrit hastalarının kullandığı csDMARD'ların dağılımı	24
Tablo 4.3:	Romatoid Artrit hastalarının kullandıkları bDMARD'ların dağılımı	24
Tablo 4.4:	Romatoid Artritte bDMARD başlangıcı ve son ziyaret sırasında hastalık aktivite ölçekleri	25
Tablo 4.5:	Romatoid Artritte ilk bDMARD başlandığı dönemdeki komorbiditelerin genel dağılımı	26
Tablo 4.6:	BDMARD kullanan en az bir kontrol viziti olan Romatoid Artrit hastalarının son ziyaret sırasında ve tüm takip boyunca komorbiditelerin dağılımı	28
Tablo 4.7:	Romatoid Artritte Charlson komorbidite indeksine (CCI) göre komorbiditelerin dağılımı	29
Tablo 4.8:	BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarının başlangıçta ve son ziyarette VKİ değerleri	31
Tablo 4.9:	Takip ziyaretleri olan Romatoid Artrit hastalarında VKİ'de değişim	32
Tablo 4.10:	Romatoid Artrit hastalarının başlangıç ve son ziyaretteki obezite varlığına göre komorbiditelerinin, hastalık aktivitelerinin ve fonksiyonel durumlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.11:	BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarının tedavinin başlangıcında, son ziyaret ve tüm takip sırasında diabetes mellitus sıklığı	34

Tablo 4.12: BDMARD başlangıç viziti ve son vizit sırasında diabetes mellitus olan ve olmayanlar arasındaki ilişkiler	35
Tablo 4.13: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarının son vizitlerindeki Diabetes Mellitus tedavileri.....	36
Tablo 4.14: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarının son vizitlerinde kullandıkları antihipertansif ilaçların dağılımı	36
Tablo 4.15: Lipid profillerinin tanı, ilk bDMARD başlangıcı ve son vizit sırasındaki değerleri	37
Tablo 4.16: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarında ürik asit değerleri.....	38
Tablo 4.17: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarında KAH sıklığı.....	39
Tablo 4.18: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarında glomerüler filtrasyon hızları	39
Tablo 4.19: BDMARD kullanan Romatoid Artrit hastalarında ameliyat öyküsü.....	41
Tablo 4.20: BDMARD başlangıcında DAS-28 skoru ve komorbiditeler	42
Tablo 4.21: BDMARD öncesi HAQ-DI skoru ve komorbiditeler.....	43
Tablo 4.22: DAS-28 skoruna göre remisyona girme ve komorbiditelerin ilişkisi.....	45
Tablo 4.23: DAS-28 tedavi cevabını belirleyebilecek çok değişkenli analizler.....	46

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) tüm dünya popülasyonunda %0.5-1 oranında görülen, kronik ve sistemik bir enflamatuvar poliartrittir (1).

RA seyrinde başta hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere birçok komorbidite riski artmıştır (2-7). RA hastalarında en sık ölüm nedeni ise kardiyovasküler hastalıklardır (8). RA'da kardiyovasküler risk artışı; hipertansiyon, obezite, diyabet, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin yüksek prevalansının yanı sıra, kronik sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak da açıklanmaktadır (9). Artan komorbiditeler ile birlikte hastaların yaşam kalitesi, tedaviye uyumu ve mortalite oranlarını etkilenmektedir.

RA'lı hastaların takibinde, hastalığın ağrı, fonksiyon, yaşam kalitesi ve yapısal hasar üzerindeki etkisinin yanı sıra; obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere tüm ilişkili komorbiditelerin kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmalıdır. RA'nın medikal tedavisinde son 20 yılda geliştirilen daha hedefe yönelik olan TNF-a inhibitörleri başta olmak üzere biyolojik ajanlar da gündemden güne gelişmektedir. RA heterojen ve kompleks inflamatuvar karakterinden dolayı tedavilere değişken yanıtlar vermekte olup, bu durum optimal tedavi seçimini ve klinik sonuçların iyileşmesini zorlaştırmaktadır. Buna, eşlik eden komorbid durumların katkısı da göz ardı edilmemelidir. Son yıllarda komorbiditelerin hastalık seyrindeki öneminin anlaşılmasıyla komorbiditelerin tedavi yanıtına etkisi ve verilen tedavilerin komorbiditelerin seyrine etkisi araştırılmakta olup, halen net bir şekilde aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; biyolojik tedavi alan RA hastalarında komorbidite sayısı ve sıklığının belirlenmesi, tedavi alan hastalarda bu hastalıkların seyrinin incelenmesi, komorbidite sayısının ve tipinin hastalık aktivitesi üzerine etkisinin belirlenmesidir. RA hastalarında komorbid hastalıkların varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisinin gösterilmesinin, bu hastalarda birincil koruyucu önlemlerin alınabilmesine ve hastalığın daha sıkı kontrol edilmesine katkıda bulunabileceği inancındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA) küçük ve büyük eklem tutulumu ve enflamatuvar poliartritle karakterize kronik, sistemik bir hastalıktır. Sabah tutukluğu, katılık ve aktivite ile semptomların düzelmesi gibi klinik özelliklerle karakterize enflamatuvar artritlerin prototipidir (10). Çoğu hastada değişik seviyelerde kemik, kıkırdak ve tendon kılıfı tutulumu görülür; bu durum şekil bozukluğu ve işlev kaybına yol açar (11).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Avrupa'da RA'nın ilk net tanımlarını 17. yüzyılda Augustin Jacob Landre-Beauvais yapmıştır ve hastalık 19. yüzyılın ortalarında Alfred Garrod tarafından Gut ve romatizmal ateşten ayırt edilmiştir. Hastalığın ticaret ve keşif yollarının açılmasıyla göç etmiş olabileceği söylenmektedir (12).

RA en yaygın otoimmün hastalıklar arasında yer alır, dünya çapında genel populasyonun yaklaşık %0.5-1'ini etkiler (1). Prevalans; coğrafi bölge ve etnik gruplarda farklılık gösterebilir. ABD, Avrupa ve Afrikada benzerdir, Asya popülasyonunda daha düşüktür. Kadın/erkek oranı 3/1 ve hastalığın başlangıcı 3. ila 5. dekatta yaygındır. Kadınlarda 35-45 yaş arasında görülür. Erkeklerde genellikle 6. dekat sonrasında görülürken, 45 yaş öncesi erkeklerde pek beklenmez (13).

2.1.3. Etiyoloji

RA'nın kesin nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide çevresel ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır, her ikisi de hastalığın tam ifadesi için gereklidir ancak yeterli değildir (14).

2.1.3.1. Hormonal Faktörler

Son zamanlarda düşük D vitamini seviyelerinin RA riskini artırdığını görülmüştür (15). Oral kontraseptiflerin hormonal değişiklikler sonucunda, RA'dan orta düzeyde koruma sağladığı ve insidansı azalttığı görülmüştür (16).

2.1.3.2. Sigara

Sigara en belirgin risk faktörlerinden biridir. En büyük risk 20 paket/yılın üzerindeki maruziyetlerde mevcuttur (17). Sigara, hava yollarında PADI ekspresyonunu indükler ve duyarlı kişilerde ACPA'ların üretilmesi için bir uyarı sağlayabilecek protein sitrülasyonunu artırır. ACPA negatif olanlarda sigaranın RA ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. HLA-DR ve sigara arasındaki ilişki de, genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliğine iyi bir örnektir (18).

Silika tozu gibi diğer bronş irritasyonu yapan maddelere maruziyet de riski artırır, bu risk artışının HLA DR4 alleli olan RA'da daha belirgin olduğu gösterilmiştir (19).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

Bakteriler (Porphyromonas Gingivalis, Mikoplazma, Streptokoklar, Enterik bakteriler, Mikobakteriler, Prevotella) ve virüsler (Epstein-Barr virüsü, Rubella, Parvovirüs, Retrovirüsler) de RA oluşumuyla dolaylı olarak ilişkilendirilmiştir (20).

Bu patojenler, mikrobiyom ve mukozal yüzeyler arasındaki etkileşimlerle muhtemelen proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek veya T hücre repertuarını şekillendirerek etiyolojiye katkıda bulunur (21).

En belirgin ilişki, genellikle Porphyromonas gingivalis'in neden olduğu periodontit ilelidir. Bu bakteri, fibronektin gibi proteinlerin sitrülasyonuna yol açabilen kendi PADI'sini üreten az sayıdaki bakteriden biridir. P. gingivalis'in, IL-1 üretimini artıran ve patojenik Th17 hücrelerinin üretimine yol açan Toll-like reseptörü (TLR) uyararak hareket ettiği ve mukozal immun yanıt oluşumunu sağladığı düşünülmektedir (22).

2.1.3.4. Diğer Faktörler

Obezite de, adipokinlerin üretimi yoluyla hastalığa yatkınlığa katkıda bulunabilir (23).

2.1.4. Patogenez

RA gelişiminde genetik patern önemli pay sahibidir. Belki de en etkili genetik risk faktörlerinden biri, bireyin sınıf 2 MHC haplotipidir. Human lökosit antijen (HLA) DR4 da genetik risk faktörüdür ve DR4 pozitif bireylerde hastalığın ciddiyeti ve seropozitifliği daha belirgindir. DR4 antijen bağlama yerindeki spesifik DR4 amino asit sırası hastalığa yatkınlıkla ilişkilidir. Bunun yanında PTPN22, PADI4'teki polimorfizmler ve immünitede yer alan genler dahil olmak üzere 100'den fazla gende yeni tanımlanan genetik ilişkilerin olması, RA etiyolojisinin karmaşık birçok yolu içerdiğini göstermektedir (24-26).

Genetik bir bileşen için en ikna edici kanıt, genel popülasyonda görülme oranı %1 iken, monozigotik ikizler etkilendiğinde uyum oranının belki %12 ila %15 olmasıdır. Uyumun daha yüksek olmaması; çevresel etkenler, epigenetik veya maternal-fetal transferden kaynaklanan mikrokimerizm gibi diğer etkenlerin de önemli olduğuna dair kanıtlar sağlar (27).

RA'da sinoviyal aralık ve eklem sıvısında yoğun inflamasyon mevcuttur. Bu enflamasyona prostanooidlerin (prostoglandinler ve lökotrienler) salınmasını sağlayan polimorfonükleer hücre kemotaksisi ve reaktif oksijen radikalleri neden olurlar. Kollajenaz, jelatinaz, katepsin gibi matriks metalloproteinazları içeren polimorfonükleer hücre enzimleri kıkırdak erozyonuna katkıda bulunurlar. Lenfosit ve monositlerle aktive olan sinoviyal hücre proliferasyonu, kemik ve kıkırdak erozyonunda belki de daha önemlidir. Bu direkt olarak matriks metalloproteinazları etkiler ve proenflamatuar prostanooidleri salgılanır. Bu durumun esas merkezi tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) ve interlökin-1 (İL-1)'dir. TNF-a metalloproteinazların, İL-1 prostaglandin-E2 (PGE2) aktivasyonunda kilit rol alır. Ayrıca TNF-a ve İL-1 osteoklastları aktive eder, osteoklastlarsa kalsifik matriksin rezorbsiyonunu sağlar. Proliferatif sinoviyal dokudaki aktive pannus, kemik ve kıkırdağa yayılır. TNF-a'nın etkisiyle salgılanan İL-6 gibi sitokinler ve İL-1 ateş, halsizlik, kilo kaybı, myalji ve akut faz reaktanların aktivasyonunda rol oynar (28-30).

2.1.5. Klinik, Tanı ve Laboratuvar Bulguları

RA; küçük eklemlerin simetrik sinovitidir. El ve ayakların küçük eklemleri, el-ayak bileklerini simetrik tutan poliartritir. Servikal vertebralar, omuz, dirsek, kalça ve dizler tutulan diğer eklemlerdir (31). RA'nın tanısı klinik olarak konur. Eklem ağrısı, sabah tutukluğu, eklem şişliği klasik semptomlardır. Isı artışı ve kızarıklık daha nadirdir. Konstitüsyonel semptomlar da (kilo kaybı, halsizlik-yorgunluk, ateş) RA'ya eşlik edebilir ve malignite düşündürülebilir (32-33).

Eklem sıvısı değerlendirilmesi, en yardımcı laboratuvar incelemesidir. Ağırıklı olarak %80 veya daha fazlası polimorfonüveli lökosit olmak üzere 10.000'den fazla beyaz küre içeren sıvı enflamatuardır. Ig G'ye karşı gelişen bir Ig M olan romatoid faktör, RA hastalarının %80-90'ında bulunur. Romatoid faktörün tanısallığı zayıftır, fakat varlığında seropozitif olarak değerlendirilir. Seropozitif hastalar genellikle şiddetli hastalığa ve ekstraartiküler tutulumuna sahiptir. Anti-CCP testinin tanısallığı yüksektir. Anti-nükleer antikorlar (ANA) tanısallığı düşüktür. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri de yüksek beklenir (34).

ACR ve EULAR 2010 yılında RA için yeni sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir (35) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit sınıflandırma kriterleri

Eklem Tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-küçük eklem (± büyük eklem tutulumu)	2
	4-10 küçük eklem (± büyük eklem tutulumu)	3
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu)	5
Seroloji (en az bir test gerekli)	Negatif RF ve ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya ACPA	3
Akut faz reaktanı (en az bir test gerekli)	Normal ESH veya CRP	0
	Anormal ESH veya CRP	1
Semptom Süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

RF: Romatoid faktör; ACPA: Sitrüline peptidlere karşı antikorlar; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

≥6 ve üstündeki skorlar Romatoid Artrit sınıflandırılması için anlamlıdır.

RA tanısının konulmasında önemli noktalardan biri eklem tutulumunun olmazsa olmaz olduğudur.

2.1.6. Eklem Dışı Tutulum

RA'daki vasküler inflamasyon ve hasar; subkutan nodüller, serozit, kardiyak, pulmoner, nörolojik, oküler ve hematolojik tutulumların gelişmesine yol açan eklem dışı dokuları da içerebilir. Eklem dışı bulgular RA hastalarının yaklaşık %50'sinde gözlenir ve genellikle artan morbidite ve mortalite dahil olmak üzere kötü bir prognoza işaret eder (36). RF pozitifliği, sigara öyküsü, erken dönem şiddetli hastalığı olanlarda eklem dışı bulguların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (37-38).

Romatoid nodüller de özellikle aktif hastalığı olan seropozitif hastalarda görülür. Sıklıkla subkutan yerleşim gösterir, akciğer, kalp, seröz zarlar, göz gibi birçok organ ve dokuda da bulunabilir (39-41).

Romatoid vaskülit bulguları; livedo retikularis gibi cilt bulgularından, parmak infartları ve pyoderma gangrenosuma kadar uzanan geniş bir spektrumdadır (42-44).

Pulmoner tutulum hem plevra hem parankimi içerir. Plevrit-plevral efüzyon, İAH ve Astım-KOAH gibi obstruktif akciğer hastalıkları görülebilir (45-46). RA'da obstruktif akciğer hastalığı gelişimindeki bağımsız risk faktörleri; sigara, RF pozitifliği, ESH yüksekliği, DMARD ve steroid kullanımınıdır (47). Muhtemelen pulmoner tutulum prevalansının artması nedeniyle, RA'lı hastalarda akciğer kanseri riski genel popülasyona göre 1.5 ila 3.5 kat artmıştır (48).

Kalp ve perikardit ve perikardiyal efüzyon en sık tutulum şeklidir (49). Kronik inflamasyon nedeniyle ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riski de artmıştır. Kardiyovasküler hastalık RA'da yaygındır ve en önde gelen mortalite nedenidir. RA'da MI ve SVH oranı, normal popülasyona göre 2 kat yüksektir. RA'da KVH riskinin artması, HT, HL ve diyabet gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız gibi görünmektedir. Erken ateroskleroz ve bunun sonucunda gözlenen KVH riskinin, RA'daki sistemik inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (50-52).

Normositik normokrom anemi tipiktir, genellikle hafif bir anemidir. Aneminin derinliği RA şiddeti ile korele olmakla birlikte, şiddetli anemi (hemoglobin <10) varlığında ön planda başka bir hastalık düşünülür (53-54). Bir akut faz reaktanı olması nedeniyle trombositoz sıktır (55). Öte yandan trombositopeni, tedaviye bağlı kemik iliği baskılanması veya Felty sendromu haricinde RA'da pek beklenmez (56).

Felty sendromu; RA, splenomegali, nütropenin birlikte olduğu nadir ve ağır bir tutulum şeklidir (57).

RA'da, özellikle Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma olmak üzere lenfoproliferatif malignite riski artmıştır. Felty sendromlu hastalarda, diğer RA'lı hastalara oranla lenfoma riskinin 12 kat fazla olduğu görülmüştür (58-59).

En sık nörolojik bulgu tuzak nöropatilerdir, en sık karpal tünel sendromu görülür (60).

Göz bulguları arasında keratokonjunktivitis sikka, sklerit, episklerit, skleral nodüller yer alır (61-62).

RA'lı bir hastada böbrek tutulumu nadirdir. Mezengiyal glomerülo nefrit ve sekonder amiloidoz gelişebilir (63).

İnflamasyona sekonder periartiküler veya uzun süreli steroid kullanımına bağlı generalize osteoporoz görülebilir (64-66).

2.1.7. Radyolojik Bulgular

Direkt radyografiler en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (67). Eklem çevresinde osteopeni ilk radyolojik bulgudur (68). Sinovit, tenosinovit ve efüzyonlar gibi yumuşak doku değişikliklerinin saptanmasında özellikle fizik muayene bulguları belirsiz olduğunda, US ve MRG'nin geleneksel radyografiye göre duyarlılıkları daha yüksektir (69-70).

2.1.8. Prognoz

RA seyri değişkendir. Bazı hastalarda deformite ve fonksiyonel kısıtlılık yapar, hayat kalitesini azaltır. Kötü prognozla ilişkilendirilen faktörler; otoantikör pozitifliği (RF ve ACPA), yüksek hastalık aktivitesi, eklem dışı tutulum varlığı, uzun hastalık

süresi, tanı-tedavide gecikme, sigara-alkol kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, mesleki faktörler, eklem erozyonu olması, depresyon ve posttravmatik stres bozukluğu dahil eşlik eden diğer komorbid durumların olmasıdır (71-75).

Mortalite artışına en sık kardiyovasküler hastalıklar neden olmaktadır (76).

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

RA hastalık aktivitesinde; klinik, laboratuvar ve radyoloji birlikte değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda laboratuvar olarak özellikle ESH ve CRP kullanılır. Klinik olarak ise çok sayıda tanımlanan eklem indeksi kullanılabilir. Hastaların klinik durumlarının saptanmasında Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale) gibi skorlamalar kullanılabilir.

DAS-28; hassas-şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın global olarak hastalığının 100 mm görsel analog skalada değerlendirilmesiyle hesaplanır. Tedavi değişimi ve hastalık takibinde kullanılabilir.

VAS doktor değerlerinin eklenmesiyle Klinik Hastalık Aktivite Skoru (Clinical Disease Activity Index: CDAİ), CRP eklenmesiyle de Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (Simple Disease Activity Index: SDAİ) hesaplanabilir.

DAS-28: $0.56 \times (\text{hassas eklem}) + 0.28 \times (\text{şiş eklem}) + 0.70 \times (\text{ESH}) + 0.014 \times (\text{VAS Global değerlendirme})$

CDAİ: $\text{Şiş eklem (n/28)} + \text{Hassas Eklem (n/28)} + \text{Hasta Global VAS (cm)} + \text{Doktor Global VAS (cm)}$

SDAİ: $\text{Şiş eklem (n/28)} + \text{Hassas Eklem (n/28)} + \text{Hasta Global VAS (cm)} + \text{Doktor Global VAS (cm)} + \text{CRP (mg/dl)}$

Tablo 2.2: Hastalık aktivite skorlarına göre gruplama

DAS28	Remisyon	0.0 - 2.6
	Düşük Hastalık Aktivitesi	2.6 - 3.2
	Orta Hastalık Aktivitesi	3.2 - 5.1
	Ciddi Hastalık Aktivitesi	> 5.1
CDAİ	Remisyon	≤ 2.8
	Düşük Hastalık Aktivitesi	> 2.8 - 10.0
	Orta Hastalık Aktivitesi	> 10.0 - 22.0
	Ciddi Hastalık Aktivitesi	> 22.0
SDAİ	Remisyon	0.0 - 3.3
	Düşük Hastalık Aktivitesi	3.4 - 11.0
	Orta Hastalık Aktivitesi	11.1 - 26.0
	Ciddi Hastalık Aktivitesi	26.1 - 86.0

2.1.10. Tedavi

RA tedavisindeki en önemli prensip; erken dönemde agresif tedavi ile eklem hasarı gelişmeden önce en kısa sürede klinik hastalık aktivitesinde remisyon elde etmektir (77). Hastalar yakın takip edilmeli ve uygun durumda kombinasyon tedavileri verilmelidir (78-79).

Hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli olan ilaçlar “hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)” olarak adlandırılır. Bunlar konvansiyonel ve biyolojik olmak üzere 2’ye ayrılır. Günümüzde başarılı RA tedavisinin en önemli ilkesi; konvansiyonel veya biyolojik DMARD’lardan hangisinin kullanıldığından ziyade, tedaviye erken başlanması ve hastalık aktivite skorlarındaki hedefe ulaşacak şekilde tedavidir.

DMARD’lar; etkilerini geç gösterirler. Kombine olarak kullanıldıklarında daha etkilidirler (80-82).

Konvansiyonel DMARD’lardan sık kullanılanlar; Metotreksat, Hidroksiklorokin, Sulfasalazin, Leflunomidir. Daha nadir kullanılanlar; Azotyoprin, Minosiklin ve Siklosporindir.

Metotreksat; en etkili olması ve en hızlı etki etmesi nedeniyle ilk tercihtir. Yan etkileri; GIS irritasyonu, hepatotoksisite, myelosüpresyon ve akciğer toksisitesidir (83-84).

Hidroksiklorokin; tek başına etkinliği düşüktür, genellikle kombine olarak kullanılır. Radyografik ilerlemeyi geciktirdiği gösterilememiş olan iki DMARD'dan biridir (diğeri minosiklin) (85). En önemli yan etkisi retinal toksisitedir (86).

Sulfasalazin; sülfapiridin ve 5- aminosalisilik asit (5-ASA)'den oluşur. RA tedavisinde etkili kısım sülfapiridin kısmıdır. Yan etkileri; GİS irritasyonu, myelosupresyondur (87).

Leflunomid; Dihidrooratat dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. Yan etkileri; GİS irritasyonu, myelosupresyon, hepatotoksosite, hipertansiyon ve akciğer toksisitesidir (88).

Biyolojik DMARD'lar; kötü prognozlu ve konvansiyonel tedaviye dirençli hastalarda kullanılırlar. Yüksek maliyetlidirler (89). Bunlar; TNF-a inhibitörü ilaçlar (İnfliksımab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab), JAK intihibitörü (Tofacitinib/Barisitininib), CTLA-4 inhibitörü (Abatacept), İL-6 reseptör inhibitörü (Tocilizumab), Anti-CD20 (Rituksımab) ve İL-1 reseptör inhibitörü (Anakinra)'dır.

2.1.11. RA'ya Eşlik Eden Komorbiditeler

Son dönemdeki çalışmalar RA hastalarına benzer komorbiditelerin eşlik ettiğini göstermiştir. Bunlar içinde kardiyovasküler hastalık, obezite ve metabolik sendrom, diyabet, malignite bulunmaktadır. Çok sayıda büyük çalışmada RA hastalarında KV hastalıklar kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve hipertansiyon %19-61, diyabet %5-14 ve hiperlipidemi %10-32 sıklığında saptanmıştır (2-7). 2014 yılında Dougados ve arkadaşlarının 17 ülkeden 3920 RA hastasında komorbidite prevalansını değerlendirdiği bir çalışmada, tüm takiplerdeki en sık gözlenen komorbiditeler HT (%40.4), hiperlipidemi (%32), obezite (%20), diyabet (%14), KVH (%6), Astım (%7), KOAH (%4), solid organ maligniteleri (%5) olduğu belirtilmiştir (2).

RA & Obezite:

Yapılan çalışmalarda da RA'lı hastalarında aşırı kilo veya obezitenin sık olduğu görülmektedir (90-91). Birçok çalışmada obezitenin RA gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiş olup, genetik mekanizmaların yanısıra, muhtemelen obezlerdeki inflamatuvar sitokin (TNF-a, İL-6) ve adipokinlerin (leptin, adiponektin)

hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (92-94). Vidal ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir meta-analizde, RA hastalarında obezlerde DAS-28 ve HAQ-DI skorları ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, obezitenin sadece hastalık aktivitesinde değil, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesindeki olumsuz etkisinin de altını çizmektedir (95). Ellerby ve arkadaşlarının 12 ay boyunca 288 RA hastasından oluşan bir kohort çalışmasında, obezitenin daha düşük bir hastalık remisyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96).

RA & Diyabet:

RA hastalarında diyabet sık görülmektedir. RA'da diyabet prevalansının yüksek olmasının sebepleri içerisinde obezite artışı ve inflamasyonla ilişkili insülin rezistansı yer alır. Diyabet hastalarında CRP, proinflamatuvar sitokinler (TNF-a, IL-1, İL-6) ve adipokinler artar. Bunların insülin rezistansı ile ilişkisi gösterilmiştir (97-98). Desein ve Joffe tarafından yapılan bir çalışmada, RA hastalarında ESH, CRP ve hastalık aktivite skorları gibi inflamasyon belirteçlerinin insülin direnci ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

RA & Hiperlipidemi:

Birçok çalışmada RA'da hiperlipideminin sık komorbid durumlardan olduğu gösterilmiştir (2-7). Literatüre bakıldığında biyolojik ajanların lipid profili üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir. Hassan ve arkadaşları tarafından TNF-a inhibitörü alan RA, PsA ve AS hastalarının incelendiği bir çalışmada ise TK ve TG seviyelerinin, TNF-a inhibitörü tedavisinin ilk 6 ayında artış gösterip ve daha sonra azaldığı ancak son takipte taban çizgisinden önemli ölçüde yüksek olduğu, LDL ve HDL-K düzeylerinin ise önemli ölçüde değişmediği görülmüş (100). Min ve arkadaşlarının biyolojik ajan (TNF-a inhibitörleri, Tocilizumab, Abatacept ve Tofacitinib-Baricitinib) kullanan RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, 4 yıllık bir süreçte dislipidemi düzeylerinde anlamlı değişiklikler elde edilmediği gözlemlenmiştir (101).

RA & Kardiyovasküler hastalıklar:

KVH dünyadaki ölümlerde ilk sırada suçlanmakta olup RA hastalarında da mortalitenin en yaygın nedenidir (102). Dougados ve arkadaşlarının RA hastalarındaki komorbiditelerin prevalansını değerlendirdiği bir çalışmada, KVH prevalansı %6

olarak saptanmıştır (2). RA'da artan KV risk artışı; inflamatuvar aktivite ve HT, diyabet ve dislipidemi gibi geleneksel KV risk faktörlerinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (103).

Tedavi & komorbiditeler:

RA tedavisinde kullanılan bDMARD tedavilerinin VKİ üzerine etkileri henüz belirsiz olmakla beraber, TNF-a inhibitörlerinin VKİ artışına sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (104-106). Biyolojik ajanların lipid profili üzerine etkilerinin de çelişkili olduğu görülmektedir (107-108). TNF-a inhibitörlerinin diyabet gelişimini azalttığı yönünde bulguları olan çalışmalar olsa da bDMARD alan RA hastalarında diyabet insidansı hakkında daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (109-110). Aynı şekilde TNF-a inhibitörleri başta olmak üzere bDMARD'ların RA hastalarında KV olay riskini azalttığı yönünde sonuçlanan çalışmalar mevcuttur (111-114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma retrospektif olup; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında 2013-2020 yılları arasında takip edilmiş, 18 yaş üstü, en az bir biyolojik DMARD (bDMARD) tedavisi almış 581 RA hastası dahil edilmiştir.

Dahil edilen tüm hastalarda RA tanısı takip eden klinisyen tarafından konulmuştur.

3.2. RA Hastalarının Özellikleri

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, medeni hali, eğitim düzeyi), RA şikayetlerinin başlama tarihleri, RA tanı tarihi kaydedilmiştir.

Laboratuvar testlerinden ESH, CRP, RF, anti-CCP, ANA düzeyleri merkezi sistemden kaydedilmiştir. Cut-off değeri RF'de 20, anti-CCP'de 5 olarak kabul edilmiştir.

Tanı kriterlerine ve aile öyküsüne veri yetersizliği nedeniyle bakılamamıştır.

3.3. RA Nedeniyle Kullanılan İlaçlar

Dahil edilen RA hastalarının hepsi en az bir kez bDMARD tedavisi almıştır. Hastaların ilk bDMARD tedavisinin Hacettepe Üniversitesinde veya dış bir merkezde başladığı da kaydedilmiştir. Bahsi geçen bDMARD tedavileri şu sınıflar altında kategorize edilmiştir: TNF-a inhibitörü (Adalimumab, İnfliksımab, Golimumab, Sertolizumab ve Etanercept), JAK inhibitörü (Tofacitinib/Barisitinib), CTLA-4 inhibitörü (Abatacept), İL-6 reseptör inhibitörü (Tocilizumab), Anti-CD20 (Rituksımab) ve İL-1 reseptör inhibitörü (Anakinra)'dır. Ayrıca hastaların biyolojik DMARD tedavisi öncesinde ve sırasında kullanmakta oldukları sentetik DMARD'lar (csDMARD) da kaydedilmiştir. Bunlar sırasıyla metotreksat, leflunomid, sulfasalazin ve hidroklorokindir. Ayrıca hastaların daha önceden ve son vizitte kullanmış olduğu glukokortikoidler de kaydedilmiştir.

Biyolojik DMARD'ların başlangıç tarihleri, eğer var ise bDMARD'lar arasında değişim olup olmadığı da kaydedilmiştir.

3.4. RA Hastalık Aktivitesinin ve Fonksiyonel Durumunun Değerlendirilmesi

RA hastalarında ilk bDMARD başlama döneminde ve takip sırasında hastalık aktivitesi ve hastanın fonksiyonel durumu standart ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Buna göre yapılan ölçüm yöntemleri şu şekildedir:

Şiş ve hassas eklem sayısı; el parmakları ve el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemlerini içeren toplam 28 eklem fizik muayenede şiş ve/veya hassas olanlar kaydedilmiştir.

Ağrı; Ağrı skorları vizüel analog skala (0-100 mm) olarak ölçülmüştür.

Yorgunluk; Yorgunluk skorları vizüel analog skala (0-100 mm) olarak ölçülmüştür.

Hasta global değerlendirmesi; Hasta global değerlendirme skorları vizüel analog skala (0-100 mm) olarak ölçülmüştür.

Hastalık aktivitesi için kompozit ölçekler; DAS-28 skoru kullanılmıştır.

DAS-28 skoru; hassas ve şiş eklem sayıları, hasta global değerlendirme ve eritrosit sedimentasyon hızının aşağıdaki formüle yerleştirilerek hesaplanmasından elde edilir. DAS-28 şu formüle göre hesap makinesi kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{DAS-28(ESH)} = 0.56*\sqrt{(\text{HES28})} + 0.28*\sqrt{(\text{ŞES28})} + 0.014*\text{GD} + 0.70*\ln(\text{ESH})$$

(ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, HES: hassas eklem sayısı, ŞES: şiş eklem sayısı ve GD: Global değerlendirme)

Elde edilen sonuç 5.1'den büyük ise aktif hastalık, 3.2'den küçük ise düşük hastalık aktivitesi ve 2.6'dan küçük ise hastalık remisyonu anlamına gelir.

Hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi; HAQ-DI kullanılmıştır.

HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index): Hastanın

giyinme, doğrulma, yemek yeme, kendi hijyenini sağlayabilme, kavrama, günlük işlerini yapabilme durumu, ağrı, yorgunluk ve uyku durumunu sorgulayan bir ankettir. Anket sonucunda aldığı puana göre 0-0.5 ılımlı, 0.5-1 arası ılımlı-orta, 1-1.5 arası orta 1.5-2 arası orta-ciddi, 2-3 arası ciddi etkilenmeyi gösterir (Bkz: Ek.1).

3.5. RA Hastalarının Komorbiditeleri

Hastaların komorbid durumları veri tabanından ve Hacettepe Üniversitesi nükleus sisteminden geriye dönüp taranarak incelenmiştir. Bu amaçla ICD-10 tanı kodları, yazılmış olan reçeteler de incelenmiştir.

Buna göre hastalarda şu komorbid durumlar kaydedilmiştir:

- *Vücut kitle indeksi (VKİ)*; Vücut kitle indeksi bDMARD başladığı vizitte ve takip vizitlerindeki değerler not edilmiştir. VKİ'nin 30 ve üzerinde olması "obezite" olarak değerlendirilmiştir.

- *Sigara kullanımı*; şu şekilde kaydedilmiştir; hiç içmemiş, daha önce içip bırakmış, halen içiyor. Eğer sigara içmiş ise paketyıl olarak sigara içme miktarı da not edilmiştir.

- *Diabetes mellitus (DM)*; Hastaların açlık kan şekerlerinin iki değerinin >126 olması ve/veya hemoglobinA1c düzeyinin ≥ 6.5 olmasına göre kaydedilmiştir. Hastaların ilk bDMARD aldığı sırada diyabeti olmayanların takip sırasında yeni gelişen diyabet durumları kaydedilmiş ve bu şekilde DM insidansı da hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların son vizitte kullanmakta oldukları tüm anti-diyabetik ilaçları da (oral anti-diyabetik tedavi ve insülinler gibi) kaydedilmiştir.

- *Hipertansiyon*; Hastanın öyküsünde hipertansiyon öyküsü varlığı değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların kullanmakta oldukları anti-hipertansif ilaçlar da not edilmiştir.

- *Hiperlipidemi*; Hastaların bDMARD başladığı sırada ve son vizit sırasındaki lipid profilleri kaydedilmiştir. Bunlar total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterolden oluşmaktadır. Hastalar Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi Kılavuzunun sınıflamasına göre lipid değerleri açısından gruplanmışlardır (115). Kılavuzun sınıflamasına göre Total kolesterolün

>240 mg/dl olması yüksek total kolesterol, 200-239 mg/dl arasında olması sınırdaki yüksek total kolesterol, <200 mg/dl olması optimal total kolesterol; LDL-kolesterolün >160 mg/dl olması yüksek LDL-kolesterol, 130-159 mg/dl arasında olması sınırdaki yüksek LDL-kolesterol, <100 mg/dl olması optimal LDL-kolesterol; Trigliserit düzeyinin >1000 mg/dl olması şiddetli hipertrigliseridemi, 500-1000 mg/dl arasında olması orta düzey hipertrigliseridemi, 150-499 mg/dl arası hafif hipertrigliseridemi, <150 mg/dl olması optimal trigliserit düzeyi; HDL-kolesterol sınıflaması kadınlarda <50 mg/dl olması düşük HDL-kolesterol, 50-59 mg/dl arası sınırdaki HDL-kolesterol, >60 mg/dl olması optimal HDL-kolesterol, erkeklerde ise <40 mg/dl olması düşük HDL-kolesterol, 40-59 mg/dl arası sınırdaki HDL-kolesterol, >60 mg/dl olması optimal HDL-kolesterol olarak tanımlanmıştır (115).

- *Ürik asit*; Hastaların bDMARD başlandığı sırada ve tüm vizitler sırasındaki kan ürik asit değerleri not edilmiştir. Kan ürik asit değerinin 6.0 mg/dl'nin üzerinde olması ise hiperürisemi olarak isimlendirilmiştir.

- *Koroner arter hastalığı*; Hastaların öyküsünden, koroner anjiyografi raporları ve BT koroner anjiyografileri sistemden kaydedilmiştir. Buna göre hastalarda koroner arter hastalığı varlığı belirlenmiştir. Erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaşta koroner arter hastalığı olması Prematür-koroner arter hastalığı olarak sınıflandırılmıştır (116-117).

- *Kronik Böbrek Hastalığı*; Hastaların bDMARD başlangıç ve son vizitleri sırasında kan kreatinin değerleri not edilmiştir. Buna göre CKD-EPI formülüne göre glomerüler filtrasyon hızları hesaplanmıştır (118).

CKD-EPI GFH=141 X min (Scr/κ,1)^α X max(Scr/κ,1)-1.209 X 0.993 yaş X 1.018 (Kadın) X 1.159 (Siyah ırk).

(Scr=serum kreatinin (mg/dL), κ=kadında 0.7 ve erkekte 0.9, α=kadında - 0.329 ve erkekte - 0.411. Min=Scr/k minimum veya 1, Max=Scr/k maksimum veya 1).

Hastalar hesaplanmış olan GFH'ye göre KDIGO KBH evrelemesine göre G1: normal-yüksek (GFH: > 90), G2: ılımlı azalma (GFH: 60-90), G3a: ılımlı-orta düzeyde azalma (GFH: 45-60), G3b: orta-şiddetli azalma (GFH: 30-45), G4: şiddetli azalma (GFH: 15-30), G5: son dönem böbrek yetmezliği (GFH: <15) olarak gruplandırılmıştır (119).

- *Obstrüktif akciğer hastalığı;* Hastaların bDMARD başlangıç viziti ve herhangi bir zamandaki kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve astım öyküleri kaydedilmiştir.

- *Serebro-vasküler hastalık;* Hastaların öykülerinde serebro-vasküler olay öyküleri kaydedilmiştir.

- *Tiroid hastalıkları;* Hastaların tüm öykülerinden, TSH değerleri, tiroid ultrasonografi ve ilaçları incelenerek tiroid hastalıkları olup olmadığı not edilmiştir. Tiroid hastalıkları; hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid nodülü, tiroid kanseri olarak gruplanmıştır.

- *Hepatit B ve C enfeksiyonları;* Hastaların bDMARD başlangıç sırasındaki hepatit belirteçleri kaydedilmiştir. Bunlar HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV düzeyleridir. Buna göre hastalar;

1. HBsAg: negatif, AntiHBs: negatif, antiHBc: negatif ise seronegatif,
2. HBsAg: negatif, AntiHBs: pozitif, antiHBc: negatif ise aşı ile immünize
3. HBsAg: negatif, AntiHBs: negatif, antiHBc: pozitif ise geçmişte hepatit B enfeksiyonu olması,
4. HBsAg: pozitif, AntiHBs: negatif, antiHBc: pozitif ise kronik hepatit B enfeksiyonu
5. HBsAg: negatif, AntiHBs: pozitif, antiHBc: pozitif ise iyileşmiş hepatit B enfeksiyonu olarak gruplandırıldı.

Hastalara verilmiş olan anti-viral profilaksiler de kaydedilmiştir.

- *Latent tüberküloz;* bDMARD başlamadan önce yapılmış olan latent tüberküloz taramaları not edilmiştir. Bu amaçla PPD testi ve/veya Quantiferon testleri yapılmaktadır. PPD testinin 5 mm ve üzerinde olması latent tüberküloz açısından anlamlı kabul edilmiştir. Hastalara verilen profilaktik izoniyazid (İNAH) de kaydedilmiştir.

- *Kardiyovasküler risk gruplaması*; Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) kılavuzlarındaki SCORE KV risk hesaplama modeline göre son vizitteki minimum kardiyovasküler risk puanları hesaplanmış aşağıda belirtilmiş olan tablodaki verilere göre gruplandırılmıştır (120) (Bu skorum temel olarak yaş, cinsiyet, Total-K ya da Total-K/HDL-K, sistolik kan basıncı, sigara öyküsü verilerini kullanmaktadır. Hastaların son vizitlerindeki yaş, cinsiyet, Total-K ya da Total-K/HDL-K değerleri kaydedilmiş, hipertansiyon değerlerinin tamamına ulaşamadığı için hipertansiyon açısından hepsinin optimal olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle minimum kardiyovasküler risk skoru ifadesi kullanılmıştır.). SCORE hesaplama modelinin içerdiği verilerden birden fazlasında eksiklik olup risk yüzdesi hesaplanamayan hastaların öykülerindeki bilgileri incelenerek aşağıda belirtilmiş olan tablodaki verilere göre risk kategorizasyonu yapılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Kardiyovasküler risk gruplaması

Çok yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon, inme, TİA ve PAH) • Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü) • Hedef organ hasarlı (mikroalbuminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süren Tip 1 DM • Ağır KBH (GFH <30 ml/dk/1.73 m²) • SCORE risk puanı \geq10 • ASKVH'lı AH veya diğer majör risk faktörünün eşlik ettiği
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dl veya LDL-K >190 mg/dl veya kan basıncı \geq180/110 mmHg • Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH • >10 yıl süren ve hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM • SCORE risk puanı %5-9
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip 1 DM <35 yaş; Tip 2 DM <50 yaş) • SCORE risk puanı 1-4
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE risk puanı <%1
<p>AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, BT; Bilgisayarlı Tomografi, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K; LDL Kolesterol, PAH; Periferik Arter Hastalığı, TİA; Transient İskemik Atak, Total-K; Total Kolesterol, US: Ultrasonografi</p>	

Charlson komorbidite indeksi (CCI): CCI hastaların öykülerinde bulunan

aşağıdaki tabloda belirtilmiş olan komorbid hastalıkların varlığı ve mevcut komorbid durumlara karşılık belirtilen puanların toplamından hesaplanmaktadır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Charlson komorbidite indeksi

KOMORBİDİTE	PUAN
Miyokard enfarktüsü	+1
Konjestif Kalp Yetmezliği	+1
Periferik Damar Hastalığı	+1
Serebrovasküler Hastalık	+1
Demans	+1
KOAH	+1
Konnektif Doku Hastalığı	+1
Ülser	+1
Hafif Karaciğer Hasarı	+1
Uç Organ Hasarı Olmayan Diyabet	+1
Uç Organ Hasarı Olan Diyabet	+2
Hemipleji	+2
Kronik Böbrek Hastalığı	+2
Tümör	+2
Lösemi	+2
Lenfoma	+2
İleri Karaciğer Yetmezliği	+3
Metastatik Solid Tümör	+6
HIV	+6
Yaş <50	0
Yaş 50-59	+1
Yaş 60-69	+2
Yaş 70-79	+3
Yaş 80-89	+4
CCI: mevcut komorbiditelere karşılık gelen puanların toplamı	

3.6. RA Hastalarının Takip Vizitlerinde ve Son Vizitinde Yapılan Değerlendirmeler

Hastaların ilk bDMARD vizitinden sonraki her kontrol vizitinde bazı aktivasyon ve fonksiyon parametreleri kaydedilmiştir. Bunlar ESH, CRP, şiş ve hassas eklem sayıları, DAS-28 skoru, ağrı-VAS skoru, yorgunluk-VAS skoru, hasta global değerlendirme-VAS skoru, HAQ-DI.

Takip vizitlerinde değerlendirilen komorbiditeler şunlardır; diabetes mellitus, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, lipid profili, koroner arter hastalığı, ürik asit düzeyleri, glomerül filtrasyon hızı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences yazılımı (SPSS version 25.0, IBMVR corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Normal dağılım hem görsel (histogram, olasılık grafikleri) hem de analitik (Kolmogorov-Smirnov çarpıklığı ve basıklık) olarak test edildi. Sonuçlarda sürekli değişkenler için ortalama (SD) veya medyan (çeyrekler arası aralık [IQR]) olarak ve kategorik değişkenler için yüzde (frekanslar) olarak sunuldu. Bağımsız sürekli değişkenler Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak; Bağımlı sürekli değişkenler, dağılım durumuna göre, Eşleştirilmiş Örnek t testi veya Wilcoxon Testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenmiş olan olası faktörler kullanılarak tedavi sonucunu öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi ile belirlendi. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu

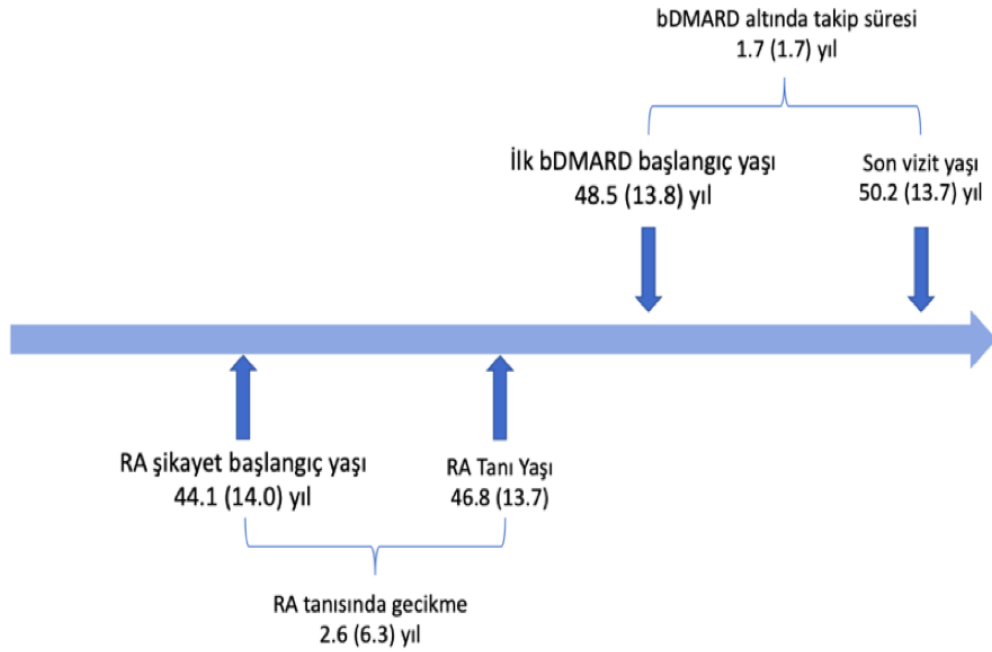
Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında 2013-2020 yılları arasında takip edilmiş en az bir bDMARD tedavisi almış 581 RA hastası dahil edilmiştir.

4.2. bDMARD Kullanan RA Hastalarının Genel Özellikleri

bDMARD kullanan 581 RA hastasının 143'ü (%24.6) erkekti. RA hastalarının 233'ü (%40.1) Ankara'dan, 348'i (%59.8) Ankara dışından hastanemize başvuruyordu. 483'ü (%83.1) evliydi, 272'sinin (%46.8) de eğitim düzeyi lise ve üzerindedir. 510 (%87.8) hastaya ilk bDMARD tedavisi Hacettepe Romatoloji bölümünde başlanmışken, 71 (%12.2) hastaya dış bir merkezde tedavi başlanmış ve daha sonra takibe girmişlerdi. 581 RA hastasının toplam ziyaret sayısı 2186, ortalama ziyaret sayısı 3.76 (min 1-max 17) olarak hesaplandı. Hastaların 461'inde (%79.3) en az bir kontrol ziyareti yapılmıştı. En az bir ziyareti olan hastaların ortalama takip süresi ortalama 26.0 (20.9) ay, ortanca 21 (0.6-104.8) ay olarak hesaplanmıştır.

4.3. bDMARD Kullanan RA Hastalarında Şikayet Başlangıcı ve Hastalık Gelişimi Arasındaki Zamansal İlişki

RA hastalarında ilk şikayet yaşı ortalama (SD) 44.1 (14.0), tanı yaşı ortalama (SD) 46.8 (13.7) idi. Eklem şikayetlerinin başlangıcı ve RA tanısı konulması arasındaki süre ortalama 2.6 (6.3) yıl olarak hesaplanmıştır. RA tanısındaki gecikmenin 1 yıldan az olduğu hastaların sayısı ise 399/577 (%69.1) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1: RA şikayet başlangıcı ve hastalık gelişimi arasındaki zamansal ilişki

RA hastalarında genel özellikler ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: RA hastalarında genel özellikler ve laboratuvar değerleri

Özellikler	Tüm Hastalar n=581	Erkek n=143	Kadın n=438	p
İlk şikayet yaşı ort. (SD)	44.1 (14.0)	45.8 (14.0)	43.6 (13.9)	0.46
Tanı yaşı ort. (SD)	46.8 (13.7)	47.7 (13.4)	46.5 (13.8)	0.16
Eğitim durumu n (%)				0.005
-yok	45 (7.7)	2 (1.4)	43 (9.8)	
-ilkokul	213 (36.7)	47 (32.9)	166 (37.9)	
-ortaokul	51 (8.8)	15 (10.5)	36 (8.2)	
-lise	106 (18.2)	32 (22.4)	74 (16.9)	
-yüksekokul	160 (27.5)	47 (32.9)	113 (25.8)	
-okuryazar	6 (1.0)	0	6 (1.4)	
RF pozitif*	321/549 (58.5)	85/134 (63.4)	236/415 (56.9)	0.18
Anti-CCP pozitif*	278/499 (55.7)	70/123 (56.9)	208/376 (55.3)	0.76
RF ve/veya anti-CCP pozitif*	378/560 (67.5)	96/137 (70.1)	282/423 (66.7)	0.46
ANA pozitif*	274/372 (73.7)	48/75 (64.0)	226/297 (76.1)	0.03
*BDMARD öncesinde bakılan değerlerdir.				

4.4. BDMARD Kullanan Romatoid Artrit Laboratuvar Özellikleri

İlk bDMARD başlandığı sıradaki laboratuvar değerlendirmesi;

İlk bDMARD başlangıcında Romatoid faktör (RF) 321/549 (%58.5), anti-CCP ise 278/499 (%55.7) hastada pozitif. Biyolojik DMARD başlangıcında RF pozitifliği olan hastaların 170/321'inde (%52.9), Anti-CCP pozitifliği olanların ise 262/278 (%78.4)'inde 3 kat ve daha yüksek değerlerde saptandı. BDMARD tedavisi öncesinde ANA testi 372 hastada değerlendirilmişti. 274/372 (%73.7) hastada ANA pozitifliği saptandı. Hastaların 146/274'sinde (% 53.3) ANA 1/100 titrede pozitifken, 52/274'sinde (%19.0) 1/160, 61/274'inde (%22.3) ise 1/320, 15/274'inde (%5.5) 1/640 titrede pozitiflik vardı. ANA pozitifliği kadınlarda daha sıklıkla (226/297 (76.1)'ya karşı 48/75 (64.0), p=0.03)

Son bDMARD başlandığı sıradaki laboratuvar değerlendirilmesi;

Son bDMARD sırasında RF 163/394 (%41.4), anti-CCP 88/186 (%47.3) hastada pozitif. BDMARD başlangıcında RF negatif olan 15 (%6.6) hasta son bDMARD sırasında pozitif dönmüştü. BDMARD başlangıcında RF pozitif olan 80 (%24.9) hasta ise son bDMARD sırasında negatifleşmişti. BDMARD başlangıcında anti-CCP negatif olan 6 (%2.1) hasta, son bDMARD sırasında pozitif dönmüştü. BDMARD başlangıcında CCP pozitif olan 15 (%5.4) hasta ise, son bDMARD sırasında negatifleşmişti.

4.5. BDMARD Kullanan RA Hastalarının Tedavi Seçimleri

BDMARD kullanan hastaların ilk bDMARD kullanmadan önceki *konkomitan sentetik DMARD (csDMARD)* kullanma öyküleri;

BDMARD öncesi kullanılan toplam sentetik DMARD sayısı; hiç DMARD kullanmama 16 (%2.8), 1 csDMARD 94 (%16.2), 2 csDMARD 224 (%38.6), 3 csDMARD 196 (%33.7) ve 4 csDMARD 51 (% 8.8) hasta şeklindedir.

İlk bDMARD başlangıcı sırasında; metotreksat 339 (%58.3), leflunomid 171 (%29.4), sulfasalazin 131 (%22.5), hidroklorokin 324 (%55.8) ve steroid 450 (%77.5)'sinde kullanılmıştı.

Son bDMARD sırasında; metotreksat 218 (%37.7), leflunomid 152 (%26.3),

sulfasalazin 18 (%3.1), hidrokliklorokin 300 (%51.9) ve steroid 457 (%79.1) hastada kullanılmıştı.

Hastaların bDMARD öncesinde, bDMARD başlangıcında, son vizitte ve tüm takip sırasında kullandıkları csDMARD'ların dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: RA hastalarının kullandığı csDMARD'ların dağılımı

bDMARD	bDMARD öncesi n (%)	bDMARD başlarken n (%)	bDMARD son viziti n (%)	Tüm takip sırasında n (%)
Metotreksat	457/581 (78.7)	339/581 (58.3)	218/578 (37.7)	480/581 (82.6)
Leflunomid	229/581 (39.4)	171/581 (29.4)	152/578 (26.3)	274/581 (47.2)
Sulfasalazin	230/581 (39.6)	131/581 (22.5)	18/578 (3.1)	232/581 (39.9)
HQ	410/581 (70.6)	324/581 (55.8)	300/578 (51.9)	464/581 (79.9)
Steroid	524/581 (90.2)	450/581 (77.5)	457/578 (79.1)	555/581 (95.5)

BDMARD'ların dağılımı; Hastaların ilk başlanan, son vizitte ve tüm takip sırasında kullandıkları bDMARD'ların dağılımı tablo 4.3'de gösterilmiştir. Takip sırasında 189 hastada (%32.5) bDMARD'lar arasında değişim yapılmıştır.

Tablo 4.3: RA hastalarının kullandıkları bDMARD'ların dağılımı

bDMARD grubu	bDMARD	İlk bDMARD n (%)	Son vizitte n (%)	Tüm takipler sırasında n (%)
Anti-TNF	Anti-TNF toplam	270 (46.5)	238 (41.0)	389/852 (45.7)
	Adalimumab	131 (22.5)	130 (22.4)	179 (21.0)
	Etanercept	54 (9.3)	40 (6.9)	81 (9.5)
	Sertolizumab	53 (9.1)	48 (8.3)	81 (9.5)
	Golimumab	25 (4.3)	13 (2.2)	31 (3.6)
	İnfliksımab	7 (1.2)	7 (1.2)	17 (2.0)
Anti-TNF dışı	Tofacitinib-Baricitinib	114 (19.6)	135 (23.2)	165 (19.4)
	Tocilizumab	70 (12.0)	83 (14.3)	122 (14.3)
	Abatacept	70 (12.0)	71 (12.2)	96 (11.3)
	Rituximab	56 (9.7)	51 (8.8)	77 (9.0)
	Anakinra	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.3)

4.6. BDMARD Başlanmadan Önceki ve Son Vizitteki Hastalık Aktivitesi ve Fonksiyonel Durum

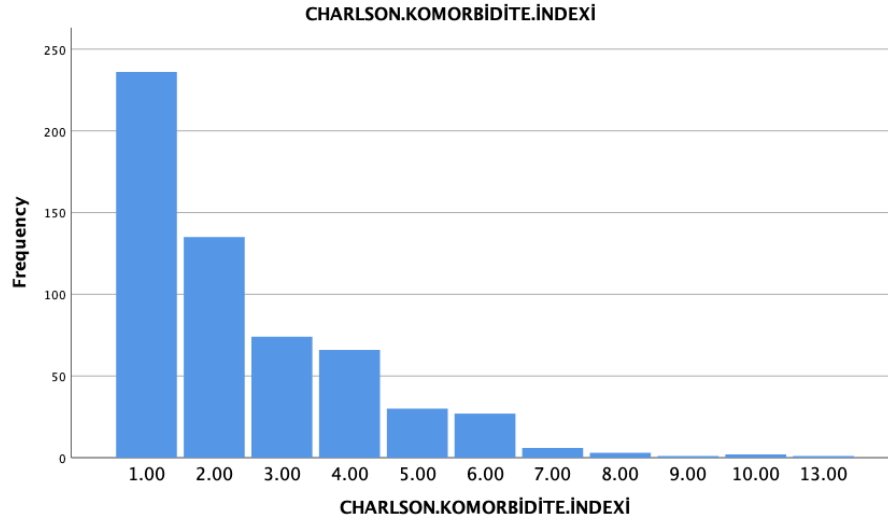
BDMARD başlamadan önce ve takiplerde son ziyaret sırasındaki ölçme testlerinin sonuçları tablo 4.4'de gösterilmiştir. BDMARD başlangıcında bakılan hastalık aktivite ölçeklerinin tümü son ziyarette anlamlı şekilde azalmıştır.

Tablo 4.4: RA'da bDMARD başlangıcı ve son ziyaret sırasında hastalık aktivite ölçekleri ve fonksiyonel durum

Hastalık Aktivite Ölçütleri	İlk bDMARD başlangıcı	Son ziyaret	p
Şiş eklem sayısı	2.49 (3.46)	0.96 (1.96)	<0.001
Hassas eklem sayısı	5.8 (5.35)	2.82 (4.2)	<0.001
HAQ-DI skoru	0.96 (0.64)	0.77 (1.0)	<0.001
Hasta global değerlendirme	66.5 (20.1)	48.7 (27.9)	<0.001
Ağrı	69.3 (22.3)	50.0 (31.0)	<0.001
Yorgunluk	64.6 (25.7)	51.0 (30.3)	<0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı	33.1 (23.9)	24.1 (21.0)	<0.001
CRP	2.67 (4.6)	1.56 (4.21)	<0.001
DAS-28 sedim	4.67 (1.24)	3.36 (1.5)	<0.001
Başlangıç döneminde DAS-28; 487, HAQ-DI; 489, ESH; 515, CRP; 510, şiş eklem sayısı; 499, hassas eklem sayısı; 499, Hasta global değerlendirme; 499, ağrı; 489, yorgunluk; 489			
Son Ziyette; DAS-28; 549, HAQ-DI; 565, ESH; 566, CRP; 573, şiş eklem sayısı; 563, hassas eklem sayısı; 564, Hasta global değerlendirme; 570, ağrı; 570, yorgunluk; 570			

4.7. BDMARD kullanan RA hastalarında komorbiditelerin genel dağılımı

RA hastalarında komorbiditelerin dağılımı belirlenmiş, Charlson komorbidite indeksine göre hastalar gruplanmıştır. Charlson komorbidite indeksi tüm hastalarda hesaplanmıştır. Komorbidite skorlarının dağılımı grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.2). Charlson komorbidite indeksi ortalaması; 2.43 (1.72), ortancası 2.0 (1-13) olarak hesaplanmıştır. Hastaların bDMARD başlamadan önce (Tablo 4.5) komorbiditelerin genel ve cinsiyetlere göre dağılımı tablolarda gösterilmiştir.



Şekil 4.2: RA'da komorbidite indekslerinin sayısı

Not: Hastaların romatolojik hastalığının olması bir komorbidite varlığına karşılık gelmektedir.

Tablo 4.5: RA'da ilk bDMARD başlandığı dönemdeki komorbiditelerin genel dağılımı

Özellikler	Tüm Hastalar n=581	Erkek n=143	Kadın n=438	p
Sigara (herhangi bir zamanda içen) n (%)	292 (50.3)	119 (83.2)	173 (39.5)	<0.001
VKİ ortalama (SD)	29.2 (6.8)	27.5 (5.3)	29.8 (7.2)	0.002
VKİ ≥ 30 n (%)	236/574 (41.1)	43 (30.7)	193 (44.5)	0.04
Diabetes Mellitus n (%)	72 (13.8)	19 (15.0)	53 (13.5)	0.67
Hipertansiyon n (%)	166 (28.6)	33 (23.1)	133 (30.4)	0.09
Hiperlipidemi* n (%)				
- TK yüksekliği (n:270)	47 (17.4)	3/54 (5.6)	44/216 (20.4)	0.01
- TG yüksekliği (n:242)	62 (25.6)	16/49 (32.7)	46/193 (23.8)	0.21
- LDL yüksekliği (n:289)	51 (17.6)	10/64 (15.6)	41/225 (18.2)	0.63
- HDL düşüklüğü (n:267)	88 (33.0)	22/56 (39.3)	66/211 (31.3)	0.26
Ürik asit (>6 mg/dl) n (%)	67/473 (14.2)	33/124 (26.6)	34/349 (9.7)	<0.001
Koroner Arter Hastalığı n (%)	42 (7.2)	14 (9.8)	28 (6.4)	0.17
- Prematür KAH	29 (5.0)	6 (4.2)	23 (5.3)	0.62
Kronik Böbrek Hastalığı n (%)				NA
- G1: normal/yüksek GFH	437/523 (83.6)	120/135(88.9)	317/388(81.7)	
- G2: GFH'de ılımlı azalma	68 (13.0)	13 (9.6)	55 (14.2)	
- G3a	11 (2.1)	1 (0.7)	10 (2.6)	
- G3b	5 (1.0)	1 (0.7)	4 (1.0)	
- G4	2 (0.4)	0	2 (0.5)	

Tablo 4.5: (Devamı) RA’da ilk bDMARD başlandığı dönemdeki komorbiditelerin genel dağılımı

Özellikler	Tüm Hastalar n=581	Erkek n=143	Kadın n=438	p
Obstrüktif akciğer hastalığı n (%)				
- KOAH	12 (2.1)	5 (3.5)	7 (1.6)	0.18
- Astım	58 (10.0)	8 (5.6)	50 (11.4)	0.04
Tiroid Hastalıkları n (%)	132 (22.7)	8 (5.6)	124 (28.3)	<0.001
Hepatit B enfeksiyonu (herhangi bir zamanda) n (%)				
- Kronik hepatit B enf.	14/563 (2.5)	5/137 (3.6)	9/426 (2.1)	NA
- Geçmişte hepatit B enf.	87(15.5)	28 (20.4)	59 (13.8)	
- Geçirilmiş hepatit B enf.	3 (0.5)	3 (2.2)	0	
- Hepatit B aşılı	127 (22.6)	22 (16.1)	105 (24.6)	
- Seronegatif	332 (59.0)	79 (57.7)	253 (59.4)	
Hepatit C enfeksiyonu (herhangi bir zamanda) n (%)	4/526 (0.8)	2/128 (1.6)	2/398 (0.5)	0.25
Latent Tüberküloz (herhangi bir zamanda) n (%)				
- Toplam pozitiflik n=546	102 (18.7)	42/135 (31.1)	60/411 (14.6)	<0.001
- QFT pozitifliği n=544	94 (17.2)	41/135 (30.4)	53/409 (13.0)	<0.001
- Ppd pozitifliği n=21	6 (28.6)	1/4 (25.0)	5/17 (29.4)	1.0
VKİ 574, DM 521, HT 581, lipid profili 242-289, ürik asit 473, koroner arter hastalığı 581, kronik böbrek hastalığı 523, obstrüktif akciğer hastalığı 581, tiroid hastalıkları 581, hepatit B enfeksiyonu 563, hepatit C enfeksiyonu 526, latent tüberküloz 546 hastada biliniyordu.				
*TK > 240, TG 150-499, LDL > 160, HDL erkek < 40, kadın < 50				

Hastalarının 461/581’inde (%79.3) en az bir kontrol viziti yapılmıştı. En az bir viziti olan hastaların ortalama takip süresi RA’da 26.0 (20.9) aydı. En az bir viziti olan hastaların takipleri sırasında ortaya çıkan komorbiditelerin dağılımı tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: BDMARD kullanan en az bir kontrol viziti olan RA hastalarının son vizit sırasında ve tüm takip boyunca komorbiditelerin dağılımı

Özellikler	Son vizit (n:461)	Tüm takip sırasında (n:461)
VKİ \geq 30 n (%)	167/399 (41.9)	211/458 (46.1)
Diabetes Mellitus n (%)	78/445 (17.5)	85/461 (18.4)
Hipertansiyon n (%)	146 (31.7)	154 (33.4)
Hiperlipidemi* n (%)		
- TK yüksekliği n (%)	85/272 (31.3)	144/378 (38.1)
- TG yüksekliği n (%)	93/263 (35.4)	153/370 (41.4)
- LDL yüksekliği n (%)	73/288 (25.3)	131/392 (33.4)
- HDL düşüklüğü n (%)	42/275 (15.3)	149/372 (40.1)
Ürik asit (>6 mg/dl) n (%)	70/379 (18.5)	129/448 (28.8)
Koroner Arter Hastalığı n (%)	41 (8.9)	44 (9.5)
- Prematür KAH	30 (6.5)	31 (6.7)
Kronik Böbrek Hastalığı n (%)		
- G1: normal/yüksek GFH	348/434 (80.2)	NA
- G2: GFH'de ılımlı azalma	65 (15.0)	
- G3a: GFH'de ılımlı-orta düzeyde azalma	13 (3.0)	
- G3b: GFH'de orta-ciddi düzeyde azalma	5 (1.2)	
- G4: GFH'de ciddi düzeyde azalma	3 (0.7)	
Obstrüktif akciğer hastalığı n (%)		
- KOAH	NA	10 (2.2)
- Astım	NA	57 (12.4)
Tiroid Hastalıkları n (%)	105/459 (22.9)	112/459 (24.4)
Kanser n (%)	12 (2.6)	15 (3.3)
Son vizit sırasında verileri bilinen hasta sayısı; VKİ 399, DM 445, HT 461, Lipid profili 264-288, ürik asit 379, koroner arter hastalığı 461, kronik böbrek hastalığı 434, tiroid hastalığı 459, kanser 461		
Tüm takip sırasında verileri bilinen hasta sayısı; VKİ 458, DM 461, HT 461, lipid profili 461, ürik asit 448, koroner arter hastalığı 461, obstrüktif akciğer hastalığı 461, tiroid hastalıkları 459, kanser 461		
*TK > 240, TG 150-499, LDL > 160, HDL erkek < 40, kadın < 50		

Charlson komorbidite indeksine göre RA hastalarının klinik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: RA’da Charlson komorbidite indeksine (CCI) göre komorbiditelerin dağılımı

	CCI:1	CCI:2	CCI≥3	P1	P2	P3
Son ziyaret yaşı (SD)	38.6 (9.6)	51.0 (8.4)	62.9 (7.8)	<0.001	<0.001	<0.001
RA tanı yaşı (SD)	35.4 (9.8)	47.2 (8.1)	59.3 (8.0)	<0.001	<0.001	<0.001
RA Hastalık Süresi (SD)	3.2 (2.1)	3.9 (2.2)	3.6 (2.2)	0.004	0.04	0.30
Sigara (herhangi bir zamanda) (%)	101/236 (42.8)	72/135 (53.3)	119/210 (56.7)	0.05	0.003	0.54
Başlangıç VKİ (SD)	27.3 (6.4)	29.8 (6.1)	31.0 (7.3)	<0.001	<0.001	0.24
Son VKİ (SD)	27.7 (6.3)	29.9 (5.9)	30.8 (7.3)	0.001	<0.001	0.55
VKİ > 30 (%)	84/235 (35.7)	68/134 (50.7)	109/208 (52.4)	0.005	<0.001	0.76
TK yüksekliği (%)	32/161 (19.9)	45/115 (39.1)	80/174 (46.0)	<0.001	<0.001	0.25
TG yüksekliği (%)	50/159 (31.4)	39/111 (35.1)	79/166 (47.6)	0.53	0.003	0.04
LDL yüksekliği (%)	31/167 (18.6)	45/119 (37.8)	76/179 (42.5)	<0.001	<0.001	0.42
HDL düşüklüğü (%)	67/156 (42.9)	47/115 (40.9)	69/173 (39.9)	0.85		
DM (%)	3/202 (1.5)	13/133 (9.8)	82/207 (39.6)	0.003	<0.001	<0.001
HT (%)	6/233 (2.6)	45/124 (36.3)	122/200 (61.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Başlangıç ürik asit (SD)	4.5 (1.2)	4.6 (1.3)	4.8 (1.3)	0.06		
Son ürik asit (SD)	4.5 (1.3)	4.7 (1.4)	5.0 (1.5)	0.35	0.019	0.16
ÜA > 6 (%)	48/222 (21.6)	33/132 (25.0)	69/200 (34.5)	0.46	0.003	0.07
Kardiyovasküler risk (%)				NA		
- Çok yüksek risk	5/137 (3.6)	17/102 (16.7)	105/178 (59.0)			
- Yüksek risk	24 (17.5)	40 (39.2)	62 (34.8)			
- Orta risk	46 (33.6)	42 (41.2)	9 (5.1)			
- Düşük risk	62 (45.3)	3 (2.9)	2 (1.1)			
KAH (%)	2/211 (0.9)	10/120 (8.3)	47/193 (24.4)	0.001	<0.001	<0.001
Prematür KAH (%)	2/211 (0.9)	10/120 (8.3)	27/193 (14.0)	0.001	<0.001	0.13
Kronik Böbrek Hastalığı (%)				NA		
- G1	207/219 (94.5)	111/129(86.0)	121/199 (60.8)			
- G2	11 (5.0)	17 (13.2)	56 (28.1)			
- G3a	0	1 (0.8)	15 (7.5)			
- G3b	1 (0.5)	0	4 (2.0)			
- G4	0	0	3 (1.5)			
Obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (%)	0/211	3/119 (2.5)	12/189 (6.3)	0.046	<0.001	0.13
Tiroid Hastalıkları (%)	53/218 (24.3)	27/120 (22.5)	67/193 (34.7)	0.022		
Kanser (%)	0/236	0/135	20/210 (9.5)	NA	<0.001	<0.001
Hepatit B n (%)				NA		
- Kronik hepatit B enfeksiyonu	0/228	3/130 (2.3)	11/205 (5.4)			
- Geçmişte hepatit B enfeksiyonu	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.5)			
- İyileşmiş hepatit B enfeksiyonu	18 (7.9)	25 (19.2)	44 (21.5)			
- Aşılı	71 (31.1)	18 (13.8)	38 (18.5)			
- Seronegatif	138 (60.5)	83 (63.8)	111 (54.1)			
Latent Tüberküloz (%)	30/226 (13.3)	25/127 (19.7)	47/193 (24.4)	0.11	0.004	0.33

Tablo 4.7: (Devamı) RA'da Charlson komorbidite indeksine (CCI) göre komorbiditelerin dağılımı

	CCI:1	CCI:2	CCI≥3	P1	P2	P3
BAŞLANGIÇ VİZİTİ HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇÜTLERİ VE CCI ARASINDAKİ İLİŞKİ						
	CCI:1	CCI:2	CCI≥3	P1	P2	P3
DAS-28 (SD)	4.6 (1.3)	4.6 (1.2)	4.8 (1.2)	0.4		
CRP	2.9 (4.8)	2.5 (4.7)	3.2 (4.1)	0.4	0.005	0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı	32.1 (26.2)	30.1 (21.7)	39.3 (23.2)	1.0	<0.001	<0.001
Şiş eklem sayısı	2.7 (3.2)	2.5 (3.3)	2.3 (2.9)	0.4		
Hassas eklem sayısı	6.0 (5.0)	5.7 (5.5)	5.6 (5.0)	0.6		
HAQ-DI skoru	0.9 (0.6)	1.0 (0.6)	1.1 (0.7)	0.3	0.005	0.14
Hasta VAS global değerlendirmesi	66.2 (20.3)	66.1 (19.2)	65.9 (21.5)	0.9		
Ağrı	68.2 (22.8)	70.9 (18.8)	67.7 (24.3)	0.8		
Yorgunluk	63.5 (25.2)	64.9 (23.8)	64.4 (26.3)	0.9		
SON VİZİT HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇÜTLERİ VE CCI ARASINDAKİ İLİŞKİ						
	CCI:1	CCI:2	CCI≥3	P1	P2	P3
Şiş eklem sayısı (SD)	1.0 (2.2)	0.8 (1.6)	1.0 (1.9)	0.9		
Hassas eklem sayısı	2.9 (4.4)	2.6 (4.1)	2.9 (4.2)	1.0		
HAQ-DI skoru	0.7 (1.4)	0.7 (0.6)	0.9 (0.7)	0.9	0.001	0.003
Hasta VAS global değerlendirmesi	47.1 (28.5)	48.8 (26.3)	50.7 (28.3)	0.4		
Ağrı	48.6 (31.0)	50.5 (30.1)	51.4 (31.7)	0.6		
Yorgunluk	50.5 (31.0)	50.2 (31.2)	52.2 (29.3)	0.8		
Eritrosit sedimentasyon hızı	22.5 (22.2)	21.3 (18.3)	26.1 (20.5)	0.7	0.004	0.023
CRP	1.8 (5.2)	1.0 (1.5)	1.5 (2.4)	0.7	0.022	0.015
DAS-28	3.3 (1.6)	3.3 (1.3)	3.5 (1.5)	0.27		
P1: 1 komorbidite-2 komorbidite arasındaki fark P2: 1 komorbidite-3'ten fazla komorbidite arasındaki fark P3: 2 komorbidite -3'ten fazla komorbidite arasındaki fark						

4.8. BDMARD Kullanan RA Hastalarının Komorbiditelerinin Özellikleri

Hastaların sigara içme, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler risk skorları, serebrovasküler olay, ürik asit düzeyleri, tiroid hastalıkları, obstrüktif akciğer hastalıkları, hepatit B ve C enfeksiyonları ve latent tüberküloz varlığı bu bölümde incelenmiştir.

4.8.1. BDMARD Kullanan RA Hastalarında Sigara İçme Öyküsü

Sigara içme öyküsü tüm hastalarda bilinmekteydi. Buna göre RA'da 289/581 (%49.7) hasta hayatları boyunca hiç sigara içmemişti. Sigara içmeme kadınlarda daha sıktı (%60.5'e karşı %16.8 $p<0.001$). Başka bir deyişle RA hastalarının 292'si (%50.3) hayatlarının bir döneminde sigara içmişlerdi. Paket yıl olarak bakıldığında sigara içmiş olan hastaların ortalama paketyıl miktarı 14.8 (17.9) olarak hesaplandı. Erkeklerde paketyıl miktarı kadınlara göre daha yüksekti (RA'da 22.7 (20.3)'ye karşı 10.6 (14.9) $p<0.001$).

4.8.2. BDMARD Kullanan RA Hastalarında VKİ ve Obezite Sıklığı

BDMARD başlangıç döneminde VKİ ve obezite durumu; bDMARD başlangıç sırasında ortalama VKİ 29.2 (6.8), ortanca VKİ 28.3 (15.6-58.0) olarak hesaplandı. bDMARD başlangıç sırasında kadınlar erkeklere göre bir miktar daha kiloluydu. (29.8 (7.2)'ye karşı 27.5 (5.3) $p=0.002$), VKİ ≥ 30 olması da kadınlarda daha sık görülmüştür (%44.5'e karşı %30.7 $p=0.004$). Hastaların bDMARD başlangıç döneminde ve takipler sırasında VKİ dağılımı tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: BDMARD kullanan RA hastalarının başlangıçta ve son vizitte VKİ değerleri

VKİ	bDMARD başlangıç vizit n=574	bDMARD son vizit n=516
Ortalama (SD)	29.2 (6.8)	29.3 (6.7)
Ortanca (min-max)	28.3 (15.6-58.0)	28.7 (16.6-58.7)
Zayıf (<18.5) n (%)	12 (2.1)	9 (1.7)
Normal (18.5-24.99) n (%)	164 (28.2)	143 (27.7)
Fazla kilolu (25.0-29.99) n (%)	162 (27.9)	147 (28.4)
Hafif obez (30.0-34.99) n (%)	119 (20.5)	123 (23.8)
Orta derecede obez (35.0-39.99) n (%)	77 (13.3)	60 (11.6)
Morbid obez (40.00-49.99) n (%)	40 (6.9)	34 (6.5)

BDMARD kullanımı sırasında VKİ değişimi; bDMARD kullanan hastalarda tedavinin başlangıcında VKİ düzeyi 574/581(%98.8) hastada bilinmekteydi. RA hastalarının 577/581 (%99.3) takipler sırasındaki VKİ da bilinmekteydi. İlk ve son vizitler arasındaki takip süresi 20.6 (6.3) ay olarak hesaplandı.

Takipler sırasındaki ilk ve son ziyaret ortalama VKİ 29.1 (6.8) olarak hesaplandı. Başlangıç bDMARD değeri 30'un altında olan 338 hastanın 312'sinde son ziyarette VKİ değeri biliniyordu. Buna göre bDMARD başlamadan önce VKİ değeri 30'un altında olan hastaların 26'sında (%8.3) son VKİ değeri 30'un üzerine çıkmıştır. Başlangıç VKİ değeri 30'un üzerinde olan 236 hastanın 203'ünde son ziyaret sırasındaki VKİ biliniyordu. Buna göre son ziyarette 12/203(%5.9) hastada VKİ değeri 30'un altına düşmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Takip ziyaretleri olan RA hastalarında VKİ'da değişim

Son ziyaret VKİ	Başlangıç VKİ \geq 30 n=203	Başlangıç VKİ < 30 n=312
Son VKİ \geq 30 n (%)	191 (94.1)	26 (8.3)
Son VKİ < 30 n (%)	12 (5.9)	286 (91.7)

VKİ durumuna göre RA hastalarının klinik özellikleri, komorbiditeleri ve hastalık başlangıcındaki aktivite ve fonksiyon durumları tablo 4.10'da gösterilmiştir.

4.8.3. BDMARD Kullanan RA Hastalarında Diabetes Mellitus Prevalansı

BDMARD başlangıcında diabetes mellitus prevalansı; bDMARD tedavisi başlangıcında hastaların 521/581'inde (%89.7) DM öyküsü bilinmekteydi. Buna göre hastaların 72/521'inde (%13.8) DM mevcuttu.

BDMARD kullanan RA hastalarında diabetes mellitus insidansı; Hastaların 485 tanesi (581 hastanın 72 tanesi başlangıçta DM tanısı olduğundan, 24 hastada takipte DM açısından veri elde edilemediğinden dışlanmıştır.), ortalama (SD) 21.4 (21.8) ay takip edildiklerinde son ziyaret sırasında 21 (% 4.3) hastada yeni DM saptandı. Buna göre DM insidansı 100 hasta yılında 2.47 (%95 GA 1.62-3.77) hesaplanmıştır.

Tüm takiplerde ise 101/573 (17.6) hastada DM tanısı mevcuttu. BDMARD başlangıcı, son ziyaret ve tüm takiplerdeki DM sıklığı tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: BDMARD kullanan RA hastalarının tedavinin başlangıcında, son ziyaret ve tüm takip sırasında diabetes mellitus sıklığı

	bDMARD başlangıcı n=521	Son ziyaret n=557	Tüm takiplerde n=573
Diabetes Mellitus n (%)	72 (13.8)	93 (16.7)	101 (17.6)

Biyolojik DMARD başlangıç döneminde ve son ziyarette diyabet saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özellikleri, komorbiditelerin dağılımı ve hastalık aktivitesi ve fonksiyonları tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: BDMARD başlangıç viziti ve son vizit sırasında diabetes mellitus olan ve olmayanlar arasındaki ilişkiler

	bDMARD başlangıç dönemi				Son vizit dönemi			
	Diyabet var	Diyabet yok	p	Diyabet var	Diyabet yok	p		
BAŞLANGIÇ VİZİTİ DEĞERLERİ	Yaş (SD)	57.4 (9.8)	47.9 (13.7)	<0.001	58.9 (10.0)	48.7 (13.8)	<0.001	
	RA tamı yaşı (SD)	55.6 (10.0)	46.0 (13.6)	<0.001	55.3 (9.9)	45.1 (13.7)	<0.001	
	Sigara (herhangi bir zamanda)	41/72 (56.9)	221/449 (49.2)	0.22	56/93 (60.2)	221/464(47.6)	0.027	
	VKİ (SD)	33.3 (7.7)	28.8 (6.5)	<0.001	32.2 (7.7)	28.8 (6.4)	<0.001	
	TK yüksekliği (%)	14/50 (28.0)	33/215 (15.3)	0.03	24/71(33.8)	74/264(28.0)	0.34	
	TG yüksekliği (%)	22/46 (47.8)	39/191 (20.4)	<0.001	39/67(58.2)	68/250(27.2)	<0.001	
	LDL yüksekliği (%)	15/55 (27.3)	36/228 (15.8)	0.047	26/74 (35.1)	65/278 (23.4)	0.04	
	HDL düşüklüğü (%)	14/50 (28.0)	72/211 (34.1)	0.40	13/74(17.6)	56/265(21.1)	0.5	
	Ürik asit (SD)	4.9 (1.3)	4.6 (1.3)	0.056	4.7 (1.5)	4.7 (1.4)	0.93	
	Kardiyovasküler risk	NA			67	57	<0.001	
	-Çok yüksek risk				17	107		
	-Yüksek risk				9	87		
	-Orta risk				0	66		
	-Düşük risk							
	KAH (%)	10/71 (13.9)	31/449 (6.9)	0.04	16/89(18.0)	36/418(8.6)	0.008	
HT (%)	45/72 (62.5)	110/449 (24.5)	<0.001	55/89 (61.8)	122/430(28.4)	<0.001		
Kronik Böbrek Hastalığı (%)	NA			64/92 (69.6)	370/448 (82.6)	NA		
-G1	52/69 (75.4)	367/436 (84.2)	NA	22 (23.9)	61 (13.6)			
-G2	12 (17.4)	56 (12.8)		3 (3.3)	13 (2.9)			
-G3a	3 (4.3)	8 (1.8)		2 (2.2)	3 (0.7)			
-G3b	1 (1.4)	4 (0.9)		1 (1.1)	1 (0.2)			
-G4	1 (1.4)	1 (0.2)						
Tiroid hastalığı (%)	23/72 (31.9)	93/449 (20.7)	0.03	28/90 (31.1)	105/424(24.8)	0.21		
BAŞLANGIÇ VİZİTİ HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇÜTLERİ	Kronik akciğer hastalığı (%)	8/72 (11.1)	46/449 (10.2)	0.82	17/86 (19.8)	47/417 (11.3)	0.03	
	-Astım	2/72 (2.8)	9/449 (2.0)	0.67	4/87 (4.6)	10/415 (2.4)	0.28	
	-KOAH							
BAŞLANGIÇ VİZİTİ HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇÜTLERİ	Şiş eklem sayısı (SD)	1.8 (2.7)	2.6 (3.2)	0.017	0.7 (1.4)	1.0 (2.0)	0.17	
	Hassas eklem sayısı	4.9 (5.1)	6.0 (5.2)	0.07	2.8 (4.4)	2.9 (4.3)	0.7	
	HAQ-DI skoru	1.1 (0.6)	1.0 (0.7)	0.13	0.9 (0.7)	0.8 (1.1)	0.02	
	Hasta global değerlendirilmesi	68.6 (17.9)	66.3 (20.1)	0.56	54.1 (28.2)	48.0 (27.7)	0.07	
	Ağrı	72.5 (22.1)	69.0 (21.7)	0.19	55.6 (31.2)	49.0 (30.9)	0.051	
	Yorgunluk	69.7 (26.1)	64.2 (24.2)	0.04	54.1 (30.3)	50.9 (30.4)	0.32	
	Eritrosit sedimentasyon hızı	35.0 (20.7)	33.7 (24.4)	0.3	24.4 (19.6)	23.3 (20.9)	0.28	
	CRP	2.3 (2.5)	3.0 (4.8)	0.44	1.3 (2.0)	1.6 (4.0)	0.18	
	DAS-28 sedim	4.5 (1.2)	4.7 (1.2)	0.17	3.4 (1.4)	3.3 (1.5)	0.36	

BDMARD kullanan RA hastalarında anti-diyabetik ilaçlar; Diyabeti olan 93 RA hastasından 88'inin son vizitteki aldıkları tedavi alıp almadığı bilinmekteydi. 78 hastanın 57'si sadece OAD, 8'i sadece insülin, 14'ü de oral antidiyabetik ile beraber insülin kullanmaktaydı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: BDMARD kullanan RA hastalarının son vizitlerindeki Diabetes Mellitus tedavileri

DM tedavisi	bDMARD son ziyaret (n=88)
- OAD n (%)	57 (64.8)
- İnsülin n (%)	8 (9.1)
- OAD ve insülin n (%)	14 (15.9)
- Diyet/İlaç kullanmayan n (%)	9 (10.2)

4.8.4. BDMARD Kullanan RA Hastalarında Tedavinin Başlangıcında Hipertansiyon Sıklığı

BDMARD başlangıç döneminde RA hastalarının 166'sında (%28.6) hipertansiyon vardı. BDMARD sonrası ise en az 1 takip ziyaretine gelen 182/537 (%33.9) hastanın hipertansiyonu vardı. Hastaların kullanmakta oldukları anti-hipertansif ilaçların dağılımı tablo 4.14'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14: BDMARD kullanan RA hastalarının son ziyaretlerinde kullandıkları antihipertansif ilaçların dağılımı

İlaçlar	Toplam n=171	Erkek n=33	Kadın n=138
Anti-HT ilaç sayısı n (%)			
- tek preparat	92 (53.8)	17 (51.5)	75 (54.3)
- ≥ 2 preparat	79 (46.2)	16 (48.5)	63 (45.7)
Anti-HT ilaçlar n			
- ACE inh.	23	12	11
- ARB	30	4	26
- Beta blokör	64	15	49
- Ca kanal blokörü	50	8	42
- Diüretik	16	4	12
- Alfa Blokör	4	0	4
Anti-HT Kombinasyonları n			
- ACE inh+diüretik	15	1	14
- ACE inh+ca kanal bl	6	0	6
- ACE inh+diüretik+ca kanal bl	2	0	2
- ARB+diüretik	56	10	46
- ARB+ca kanal bl	3	0	3
- ARB+diüretik+ca kanal bl	3	1	2
- Beta bl+diüretik	6	0	6

4.8.5. BDMARD Kullanan Hastalarda Hiperlipidemi Sıklığı

BDMARD kullanan hastalarda dislipidemi;

RA hastalarının tanı sırasında (n=135), bDMARD ilk başlangıç döneminde (n=289) ve son vizitlerindeki (n=356) lipid profili değerleri biliniyordu. RA tanısı ve ilk bDMARD kullanımına kadar geçen süre 1.77 yıldır, bDMARD başlangıç ve son vizit arasındaki süre ise 1.72 yıldır. Buna göre LDL yüksekliğinde zaman içerisinde artış görülmüş (%14.8, %18.3 ve %25.5), HDL düşüklüğü ise erkeklerde (%9.8, %8.2 ve %4.6) ve kadınlarda (%36.8, %24.7 ve %15.7) belirgin düzelleme göstermiştir. (Tablo 4.15).

BDMARD başlangıç döneminde RA hastalarının 29/579'u anti-hiperlipidemik ilaç kullanıyorlardı, bunlar statin (n=28), fenofibrat (n=1). Son vizitte ise RA hastalarının 39/581'u (%6.7) anti-hiperlipidemik ilaç kullanıyordu. Bu ilaçların tümü statin idi(n=39).

Tablo 4.15: Lipid profillerinin RA hastalarının tanısında, ilk bDMARD başlangıç ve son vizit sırasındaki değerleri

Lipid değerleri	RA tanı sırasında n=135	bDMARD ilk başlangıç dönemi n=289	bDMARD son vizit n=356
Total Kolesterol (TK) ortalama (SD)	205.6 (43.8)	204.2 (42.6)	217.5 (48.3)
- TK < 200 (optimal) (%)	49/119 (41.1)	130/270 (48.1)	127/339(37.4)
- TK 200-239 (sınırdaki) (%)	42/119 (35.2)	93/270 (34.4)	114/339(33.6)
- TK > 240 (yüksek) (%)	28/119 (23.5)	47/270 (17.4)	98/339(28.9)
Trigliserit (TG) ortalama (SD)	131.4 (77.1)	131.0 (78.5)	140.5 (83.0)
- TG < 150 (optimal) (%)	82/117 (70.0)	180/242 (74.3)	212/320(66.2)
- TG 150-499 (sınırdaki) (%)	34/117 (29.0)	60/242 (24.7)	105/320(32.8)
- TG 500-880 (yüksek) (%)	1/117 (0.8)	2/242 (0.8)	3/320 (0.9)
HDL-K ortalama (SD)	51.8 (14.6)	53.8 (14.6)	59.3 (15.6)
- ≥60 (optimal) (%)	32/122(26.2)	77/267 (28.8)	148/343(43.1)
- Erkeklerde 40-59 (sınırdaki) (%)	5/122 (4.0)	34/267 (12.7)	47/343(13.7)
- Kadınlarda 50-59 (sınırdaki) (%)	28/122 (22.9)	68/267 (25.4)	78/343(22.7)
- Erkeklerde < 40 (düşük) (%)	12/122 (9.8)	22/267 (8.2)	16/343(4.6)
- Kadınlarda < 50 (düşük) (%)	45/122 (36.8)	66/267 (24.7)	54/343(15.7)
LDL-K ortalama (SD)	129.1 (36.9)	129.5 (34.2)	137.6 (36.8)
- LDL-K < 100 (optimal) (%)	29/135 (21.4)	54/289 (18.6)	51/356 (14.3)
- LDL 130-159 (sınırdaki) (%)	46/135 (34.0)	84/289 (29.0)	114/356(32.0)
- LDL > 160 (yüksek) (%)	20/135 (14.8)	53/289 (18.3)	91/356 (25.5)
- LDL > 190 (çok yüksek) (%)	8/135 (5.9)	12/289 (4.1)	23/356 (6.4)
Anti-hiperlipidemik ilaç n (%)	29/581 (4.9)	29/579 (5.0)	39/581 (6.7)

4.8.6. BDMARD Kullanan Hastalarda Hiperürisemi Sıklığı

RA hastalarının ilk bDMARD başlama zamanında (n=473), takipler sırasında ve son vizitte (n=485) ürik asit değerleri bilinmekteydi. Buna göre RA hastalarında ilk bDMARD başlama zamanı ve son vizitte erkeklerin ürik asit ortalama değerleri kadınlara göre yüksekti. Ürik asitin farklı sınır değerlere göre yüksekliği tablo 4.16'da gösterilmiştir. Ürik asit üst sınır 6 olarak kabul edildiğinde RA hastalarının hayatlarının bir döneminde ürik asit yüksekliği kadınlara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (%47.1 vs %20.4 p: <0.001). Önemli olarak RA'da erkek hastaların %8.6'sında hayatlarının bir döneminde kan ürik asit değeri 8 mg/dl olarak saptanmıştır.

Tablo 4.16: BDMARD kullanan RA hastalarında ürik asit değerleri

Ürik asit değerleri	Tüm hastalar	Erkek	Kadın	p
Ürik Asit ortalama (SD)				
- İlk bDMARD başlama zamanı n=473	4.6 (1.3)	5.2 (1.3)	4.4 (1.2)	<0.001
- Son bDMARD vizit n=485	4.7 (1.4)	5.5 (1.4)	4.5 (1.3)	<0.001
Ürik asit (herhangi bir zaman) n=554 (%)				
- ≥ 6	150 (27.0)	65 (47.1)	85 (20.4)	<0.001
- ≥ 6.8	73 (13.1)	35 (25.3)	38 (9.1)	<0.001
- ≥ 8	23 (4.1)	12 (8.6)	11(2.6)	0.002
- ≥ 9	10 (1.8)	4 (2.8)	6 (1.4)	0.28
- ≥ 10	4 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)	1.0

4.8.7. BDMARD Kullanan RA Hastalarında Koroner Arter Hastalığı Ve Serebrovasküler Olay Sıklığı

İlk bDMARD ve takipler sırasında koroner arter hastalığı sıklığı;

RA hastalarının 524'ünde KAH öyküsü biliniyordu. Bu hastaların 59'unda (%11.3) KAH vardı. Tüm takip sırasında koroner arter hastalığı olan hastaların 39/59'unda prematür KAH saptanmıştır (Tablo 4.17). Bu hastaların 42/524'sinde (%8.0) KAH bDMARD öncesinde varken, 17/524'sinde (%3.2) ortalama (SD) 29.0 (17.2) ay takip sonunda KAH saptanmıştı. KAH insidansı 100 hasta yılında 1.84 (%95 GA 1.15-2.94), prematür KAH insidansı ise 100 hasta yılında 1.08 (%95 GA 0.58-2.0) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.17: BDMARD kullanan RA hastalarında KAH sıklığı

Koroner arter hastalığı	bDMARD başlangıcı n=581	Tüm takipte n=524
KAH n (%)	42 (7.2)	59 (11.3)
Prematür KAH n (%)	29/42 (69.0)	39/59 (66.1)

İlk bDMARD ve takipler sırasında serebrovasküler olay sıklığı;

bDMARD başlangıç döneminde RA hastalarının 6/581'sinde (%1.0) serebrovasküler olay öyküsü vardı. 9/518 (%1.7) hastada ise herhangi bir zamanda serebrovasküler olay öyküsü mevcuttu.

4.8.8. BDMARD Kullanan Hastalarda Renal Fonksiyonlar

RA hastalarının 528'inde bDMARD başlangıç döneminde, 547'sinde ise son vizit sırasında kreatinin değeri biliniyordu. Hastaların takip süresi ortalama 26.0 (20.9) aydı, takipler sırasında GFH 2.67 ml/dk/1.73m² azalmış olduğu görüldü. Hastaların bDMARD başlangıç dönemi ve son vizitleri sırasındaki glomerüler filtrasyon hızları tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18: BDMARD kullanan RA hastalarında glomerüler filtrasyon hızları

Böbrek fonksiyonları	bDMARD başlangıcı n=523	Son vizit n=547
Kreatinin ortalama (SD)	0.71 (0.2)	0.73 (0.22)
Kreatinin ortanca (min-max)	0.67 (0.4-2.1)	0.7 (0.4-2.5)
KBH evreleme n (%)		
- G1	437 (83.5)	439 (80.2)
- G2	68 (13.0)	84 (15.3)
- G3a	11 (2.1)	16 (2.9)
- G3b	5 (0.9)	5 (0.9)
- G4	2 (0.3)	3 (0.5)

4.8.9. BDMARD Kullanan Hastalarda Akciğer Hastalıkları, Tiroid Fonksiyonları ve Kansere Sıklığı

581 RA hastasının 15'i (%2.5) KOAH, 66'sı (%11.3) Astım hastasıydı. 6 (%1.0) hastada ise İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) mevcuttu.

RA'da 531 hastada tiroid fonksiyonları biliniyordu. Bunların 147'sinde (%27.6) tiroid hastalığı vardı. Tiroid hastalıklarının dağılımı şu şekildeydi; hipotiroidi 75 (%51.0), hipertiroidi 9 (%6.1), tiroid nodülü 41 (%27.8), MNG 20 (%13.6) tiroid kanseri 1 (%0.6).

RA'da 20 hastada kanser öyküsü vardı. 1 hasta endometrium kanseri, 1 hasta serviks kanseri, 3 hasta meme kanseri, 1 hasta akciğer kanseri, 3 hasta kolon kanseri, 2 hasta pankreas kanseri, 1 hasta GİST(Gastrointestinal stromal tümör), 1 tiroid kanseri, 2 hasta cilt kanseri, 2 hasta prostat kanseri, 1 hasta renal kanser, 1 hasta marginal zon lenfoması, 1 hasta T hücreli Lenfoma olduğu görüldü. Akciğer kanseri ve her 2 pankreas kanseri tanıları biyolojik ajan kullanımı sonrası konulmuştu.

4.8.10. Hepatit B, Hepatit C ve Latent Tüberküloz Sıklığı

BDMARD kullanan hastalarda latent tüberküloz;

RA hastalarında bDMARD öncesinde yapılan latent tüberküloz taraması 546 hastada biliniyordu. Hastaların 551'inde quantiferon-TB test, 21'inde ise ppd testi biliniyordu. Tüm hasta grubunda latent tüberküloz sıklığı %18.6 hastada saptandı. Özellikle ppd testi ile yapılan taramada latent tüberküloz sıklığı %28.5 iken quantiferon testinde %17.0 idi. Erkeklerde kadınlara göre latent tüberküloz daha sıklı (%31.1'e karşı %14.5). 191 hastaya (% 32.8) INAH profilaksisi başlanmış olduğu görüldü.

BDMARD kullanan hastalarda hepatit B ve C sıklığı;

RA'da bDMARD başlangıcında Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) 14/559 (%2.5), anti-HBs 216/552 (%39.1) ve anti-HBc total 92/475 (%19.3) hastada pozitif.

RA'da 563 hastanın HBV serolojisi tam olarak biliniyordu. Bu hastalardan 332'sinin (%59.0) seronegatif, 127'sinin (%22.5) aşılı olduğu ve 87'sinin (%15.4) hepatit B geçirip iyileşmiş olduğu görüldü. Hepatit B geçirip iyileşmiş olan 57 hastanın bDMARD kullanımı öncesi HBV DNA düzeyleri biliniyordu ve bunların 55'i negatif. Geçmişte HBV enfeksiyonu geçirmiş fakat antiHBs oluşturamamış 3 (%0.5) hasta vardı, bu hastaların da 2'sinin bDMARD kullanımı öncesi HBV DNA'sı negatif ve hiçbir tedavi almıyordu. Biyolojik DMARD kullanımı sonrası hiçbir hastada HBV DNA aktifleşmemişti. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan ise 14 hasta vardı, bunların

7'sinde biyolojik DMARD kullanımı öncesi HBV DNA'nın pozitif olduğu görüldü. Kronik hepatit B tanılı hastaların 11'inin tedavisi kaydedilmişti. Tedavi alan 6 hasta tenofovir, 3 hasta entekavir, 2 hasta da lamivudin almaktaydı. HCV serolojisi 526 hastada biliniyordu, 4 hastada HCV pozitifliği saptanmıştı.

4.8.11. BDMARD Alan RA Hastalarında Cerrahi Öyküsü

Biyolojik DMARD kullanan RA hastalarında cerrahi öyküsü tüm hastalarda biliniyordu ve bu hastalardan 384'ünün en az 1 operasyon öyküsü vardı. Ortopedik cerrahi 116 hastada vardı. Kalça protezi 4 (%0.6), diz protezi 11 (%1.9), omuz op. 9 (%1.5), menisküs operasyonu 17 (%2.9), diğer diz operasyonları 13 (%2.2), karpal tünel sendromu operasyonu 24 (%4.1), 31 el ve ayak operasyonu (%5.3), omurga op. 10 (%1.7) hastada vardı.

Hastaların diğer operasyonlarının dağılımı tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19: BDMARD kullanan RA hastalarında ameliyat öyküsü

Operasyonlar	Tüm hastalar n (%)	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Ortopedik	116/581(20.0)	25/143 (17.4)	91/438 (20.7)
Jinekolojik	90/581 (15.5)	-	90/438 (20.5)
Meme	17/581 (2.9)	1/143 (0.7)	16/438 (3.6)
Apendektomi	52/581 (8.9)	12/143 (8.4)	40/438 (9.1)
Kolesistektomi	56/581 (9.6)	13/143 (9.0)	43/438 (9.8)
Katarakt/Göz	19/581 (3.2)	4/143 (2.8)	15/438 (3.4)
KBB	60/581 (10.3)	21/143 (14.6)	39/438 (8.9)
Tiroid	31/581 (5.3)	0	31/438 (7.0)
Ürolojik	29/581 (5.0)	14/143 (9.8)	15/438 (3.4)
KVC	8/581 (1.3)	0	8/438 (1.8)
Herni	42/581 (7.2)	15/143 (10.4)	27/438 (6.1)

4.9. Laboratuvar Bulgularına Göre Komorbiditelerin Dağılımı

RA'da RF pozitif (bDMARD başlangıcı) hastalarda negatiflere göre en az bir komorbidite görülmesi daha sıktı, ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. (169/321'a (%52.6) karşı 114/228 (%50.0), p=0.54). Anti-CCP pozitif (bDMARD başlangıcı) hastalarda ise negatiflere göre en az bir komorbiditenin görülmesi arasında fark saptanmadı. (142/278'e (%51.1) karşı 113/221 (%51.1) p=0.99).

4.10. Klinik Özellikleri, Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonel Durum ve Komorbiditeler

4.10.1. BDMARD Öncesi Hastalık Aktivitesi ve Komorbiditelerin İlişkisi

BDMARD öncesinde DAS-28 skoru ≥ 5.1 olan hastalar; daha ileri yaşta, daha sıklıkla kadın, komorbidite sayısı daha fazla, HT, diyabet ve tiroid hastalığı daha sık, daha yüksek VKİ skorlarına sahipti, ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obezite (VKİ>30) istatistiksel anlamlı olarak sığı. (p=0.03) BDMARD başlanmadan önceki dönemde hastalık aktivitesine göre komorbiditelerin dağılımı tablo 4.20'de gösterilmiştir.

RA'da bDMARD başlanmadan önce fonksiyonel olarak kötü durumdaki olan hastaların (HAQ-DI >1) olmayanlarla karşılaştırıldığında; benzer risk faktörleri saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.21).

Tablo 4.20: RA'da bDMARD başlangıcında DAS-28 skoru ve komorbiditeler

Parametreler	DAS28 ≥ 5.1 n=186	DAS-28 < 5.1 n=301	p
Yaş (SD)	50.4 (13.1)	47.5 (14.0)	0.06
RA tanı yaşı (SD)	48.6 (13.3)	45.6 (13.8)	0.06
Cinsiyet (kadın)	146 (78.5)	224 (74.4)	0.3
Komorbidite sayısı ort. (SD)	0.6 (0.9)	0.5 (0.7)	0.9
En az 1 komorbidite (≥ 1) n (%)	70 (37.6)	115 (38.2)	0.9
Komorbidite dağılımı (n=487)			0.24
- Yok	116 (62.4)	184 (61.1)	
- 1 komorbidite	41 (22.0)	81 (26.9)	
- 2 komorbidite	19 (10.2)	29 (9.6)	
- ≥ 3 komorbidite	10 (5.4)	7 (2.3)	
KVH risk faktörleri n (%)			0.14
- Çok yüksek risk	35/127 (27.6)	72/219 (32.9)	
- Yüksek risk	48/127 (37.8)	57/219 (26.0)	
- Orta risk	26/127 (20.5)	50/219 (22.8)	
- Düşük risk	18/127 (14.2)	40/219 (18.3)	
Sigara n (%)	92/186 (49.5)	158/301(52.5)	0.52
VKİ (SD)	29.4 (6.5)	28.8 (7.0)	0.16
VKİ > 30 (n=195) (%)	85/183 (46.4)	110/301 (36.5)	0.03
KAH n (%)	13/186 (7.0)	23/301 (7.6)	0.8
DM n (%)	19/172 (11.0)	38/283 (13.4)	0.46
HT n (%)	60/186 (32.3)	78/301 (25.9)	0.13
TK > 240 mg/dl n (%)	15/92 (16.3)	27/150 (18.0)	0.74
TG > 150 mg/dl n (%)	17/87 (19.5)	36/131 (27.5)	0.18

Tablo 4.20: (Devamı) RA'da bDMARD başlangıcında DAS-28 skoru ve komorbiditeler

Parametreler	DAS28 \geq 5.1 n=186	DAS-28 < 5.1 n=301	p
LDL>130mg/dl n (%)	45/99 (45.5)	80/161 (49.7)	0.5
HDL kadın < 50, erkek < 40 n (%)	30/88 (34.1)	46/154 (29.9)	0.5
Ürik asit değeri (SD)	4.7 (1.2)	4.6 (1.3)	0.4
Ürik asit > 6.0 n (%)	22/159 (13.8)	39/265 (14.7)	0.8
Hepatit B n (%)			
- Kronik hepatit B enf.	7/179 (3.9)	7/291 (2.4)	NA
- Geçmişte hepatit B enf	29 (16.2)	42 (14.4)	
- Geçirilmiş hepatit B enf	1 (0.6)	0	
- Hepatit B aşılı	27 (15.1)	81 (27.8)	
- Seronegatif	115(64.2)	161 (55.3)	
Latent Tbc (QFT pozitifliği) n (%)	31/172 (18.0)	50/288 (17.4)	0.9
Tiroid hastalığı n (%)	48/186 (25.8)	63/301 (20.9)	0.2
Serum kreatinin (SD)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.14
Kronik böbrek hastalığı n (%)			
- G1	150/178 (84.3)	241/286 (84.3)	NA
- G2	20 (11.2)	39 (13.6)	
- G3a	5 (2.8)	2 (0.7)	
- G3b	1 (0.6)	4 (1.4)	
- G4	2 (1.1)	0	

Tablo 4.21: RA'da bDMARD öncesi HAQ-DI skoru ve komorbiditeler

Parametreler	HAQ-DI \geq 1 (n=229)	HAQ-DI < 1 (n=259)	p
Yaş (SD)	50.7 (12.7)	47.4 (14.2)	0.02
Tanı yaşı (SD)	48.8 (12.6)	45.6 (14.3)	0.02
Cinsiyet (kadın)	185/229 (80.8)	184/259 (71.0)	0.01
Komorbidite sayısı ort. (SD)	0.7 (0.9)	0.5 (0.8)	0.014
En az 1 komorbidite (\geq 1) n (%)	99 (43.2)	90 (34.7)	0.055
Komorbidite dağılımı n (%)			0.01
- Yok	129 (56.3)	168 (64.9)	
- 1 komorbidite	55 (24.0)	67 (25.9)	
- 2 komorbidite	35 (15.3)	17 (6.6)	
- \geq 3 komorbidite	10 (4.4)	7 (2.7)	
KVH risk faktörleri n (%)			0.01
- Çok yüksek risk	56/164 (34.1)	53/180 (29.4)	
- Yüksek risk	59/164 (36.0)	46/180 (25.6)	
- Orta risk	35/164 (21.3)	38/180 (21.1)	
- Düşük risk	14/164 (8.5)	43/180 (23.9)	

Tablo 4.21: (Devamı) RA’da bDMARD öncesi HAQ-DI skoru ve komorbiditeler

Parametreler	HAQ-DI ≥ 1 (n=229)	HAQ-DI < 1 (n=259)	p
Sigara içme n (%)	113/229 (49.3)	137/259 (52.9)	0.4
VKİ (SD)	29.8 (7.0)	28.4 (6.5)	0.03
VKİ > 30 n (%)	98/226 (43.4)	97/259 (37.5)	0.19
KAH n (%)	21/229 (9.2)	15/259 (5.8)	0.15
DM n (%)	33/214 (15.4)	25/242 (10.3)	0.10
HT n (%)	73/229 (31.9)	67/259 (25.9)	0.14
TK > 240 mg/dl n (%)	24/117 (20.5)	18/125 (14.4)	0.2
TG > 150mg/dl n (%)	29/104 (27.9)	24/115 (20.9)	0.2
LDL>130 mg/dl n (%)	63/122 (51.6)	64/140 (45.7)	0.3
HDL kadın < 50, erkek < 40 n (%)	30/111 (27.0)	46/132 (34.8)	0.2
Ürik asit değeri (SD)	4.6 (1.4)	4.7 (1.2)	0.8
Ürik asit > 6.0 n (%)	29/199 (14.6)	33/227 (14.5)	1.0
Hepatit B n (%)			
- Kronik hepatit B enf.	6/222 (2.7)	8/249 (3.2)	NA
- Geçmişte hepatit B enf	34 (15.3)	35 (14.1)	
- Geçirilmiş hepatit B enf	1 (0.5)	0	
- Hepatit B aşılı	41 (18.5)	64 (25.7)	
- Seronegatif	140 (63.1)	142 (57.0)	
Latent TB (QFT pozitifliği) n (%)	34/215 (15.8)	47/246 (19.1)	0.36
Tiroid hastalığı n (%)	59/229 (25.8)	53/259 (20.5)	0.17
Kronik akciğer hastalığı n (%)			
-Astım	22/229 (9.6)	25/259 (9.7)	0.99
-KOAİ	5/229 (2.2)	7/259 (2.7)	0.7
Serum kreatinin (SD)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.07
Kronik böbrek hastalığı n (%)			
- G1	183/221 (82.8)	208/245 (84.9)	NA
- G2	29 (13.1)	31 (12.7)	
- G3a	5 (2.3)	3 (1.2)	
- G3b	3 (1.4)	2 (0.8)	
- G4	1 (0.5)	1 (0.4)	

4.10.2. Tedavi Cevabı ve Komorbiditelerin İlişkisi

RA hastaları bDMARD tedavisi sonrasında ortalama 26.0 (20.8) ay izlenmiştir. Bu izlem sonrasındaki en son vizitlerinde tedaviye yanıtlarında RA hastalık aktivitesi indekslerine (örneğin DAS-28 remisyonu: <2.6) ve fonksiyona (HAQ-DI)

bakılmaktadır. Minimal klinik anlamlı yanıt ise HAQ-DI skorunda 0.22 birim azalma veya HAQ-DI skorunun 0.5 ve altına indirilmesidir.

4.10.2.1. Hastalık Aktivitesindeki Değişimler ve Komorbiditelerin İlişkisi

DAS-28 remisyonunu belirleyen faktörler; DAS-28 skoru ≤ 2.6 olan RA'da 194/549 (%35.0) hasta vardı. DAS-28 remisyonda olan hastalar daha gençti, kadınlarda daha az sıklıkta idi, VKİ daha düşüktü, komorbid durumlardan ise HT ve obezite daha az sıklıkta saptandı (Tablo 4.22).

Yapılan çok değişkenli analizde DAS-28 remisyonunu belirleyecek faktörler incelenmiştir. Öte yandan cinsiyet, sigara içiciliği, komorbidite var/yok, bDMARD başlangıcındaki VKİ, yaş, DM, HT, KAH ve son vizitteki KVH riskleri analize dahil edildiğinde; sadece bDMARD başlangıç sırasındaki VKİ'nin (OR: 1.04, %95 GA 1.0 - 1.08, p=0.04) bağımsız olarak DAS-28 cevabını etkilediği saptanmıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.22: RA'da DAS-28 skoruna göre remisyona girme ve komorbiditelerin ilişkisi

Parametreler	DAS-28 ≤ 2.6 (n=194)	DAS-28 > 2.6 (n=355)	p
Yaş (SD)	46.9 (13.6)	51.6 (13.6)	<0.001
Tamı yaşı (SD)	43.2 (13.6)	48.2 (13.4)	<0.001
Cinsiyet (kadın) n (%)	132 (68.0)	278 (78.3)	0.008
Komorbidite sayısı (SD)	0.5 (0.8)	0.6 (0.9)	0.2
Komorbidite var/yok (≥ 1)	71 (36.6)	142 (40.0)	0.4
Komorbidite dağılımı n (%)			
Yok	123 (63.4)	211 (59.4)	0.2
1 komorbidite	53 (27.3)	88 (24.8)	
2 komorbidite	13 (6.7)	43 (12.1)	
≥ 3 komorbidite	5 (2.6)	13 (3.7)	
VKİ (SD)	28.1 (6.6)	30.0 (6.7)	0.001
VKİ > 30 n (%)	56/176 (31.8)	156/324 (48.1)	<0.001
DM n (%)	28/186 (15.1)	61/342 (17.8)	0.41
HT n (%)	46/190 (24.2)	128/317 (40.4)	<0.001
TK > 240 n (%)	36/113 (31.9)	58/208 (27.9)	0.46
TG > 150 mg/dl n (%)	34/107 (31.8)	68/196 (34.7)	0.6
LDL > 130 mg/dl n (%)	71/122 (58.2)	119/216 (55.1)	0.58
HDL kadın < 50 , erkek < 40 n (%)	11/114 (9.6)	55/210 (26.2)	<0.001
Tiroid hastalığı n (%)	39/189 (20.6)	94/313 (30.0)	0.02

Tablo 4.23: RA’da DAS-28 tedavi cevabını belirleyebilecek çok değişkenli analizler

	RR (%95 GA)	p
Sigara içiciliği (herhangi bir zamanda)	0.95 (0.58 – 1.57)	0.84
Komorbidite varlığı (tüm takipte)	1.53 (0.83 – 2.82)	0.17
BDMARD başlangıç vizitindeki VKİ	1.04 (1.0 – 1.08)	0.04
BDMARD başlangıç vizitindeki KAH varlığı	0.47 (0.18 – 1.23)	0.12
BDMARD başlangıç vizitindeki DM varlığı	1.20 (0.57 – 2.53)	0.63
BDMARD başlangıç vizitinde HT varlığı	1.20 (0.68 – 2.13)	0.54
KVH risk skorlaması (son ziyaret)	1.49 (0.59 – 3.77)	0.40

5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim dalında 2013-2020 arasında takip edilmiş ve bDMARD tedavisi almakta olan RA hastalarının komorbiditeleri bu çalışmada incelenmiştir. Çalışma grubunda başta obezite, diyabet, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentlerinin belirgin olarak görüldüğü ortaya konulmuştur.

Literatüre bakıldığında RA ve PsA hastalarında kardiyometabolik hastalıkların prevalansının yüksek olduğu görülmektedir. Çok sayıda büyük çalışmada RA hastalarında KVH kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve hipertansiyon %19-61, diyabet %5-14 ve hiperlipidemi %10-32 sıklığında saptanmıştır (2-7). 2014 yılında Dougados ve arkadaşlarının 17 ülkeden 3920 RA hastasında komorbidite prevalansını değerlendirdiği bir çalışmada, tüm takiplerdeki en sık gözlenen komorbiditeler HT (%40.4), hiperlipidemi (%32, tedavi oranı %17), obezite (%20), diyabet (%14), KVH (%6), Astım (%7), KOAH (%4), solid organ maligniteleri (%5) olduğu belirtilmiştir. (2) 2020 yılında Gupta ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde PsA'ya eşlik eden komorbid hastalıkları incelemiş ve en sık görülen 5 komorbiditenin hipertansiyon (%34), metabolik sendrom (%29), obezite (%27), hiperlipidemi (%24), kardiyovasküler hastalıklar (%19) olduğu saptanmıştır (121).

Çalışmamızda ise bDMARD tedavisi başlangıcındaki RA hastalarının %41.1'inde obezite, %28.6'sında hipertansiyon, %13.8'inde diyabet, %7.2'sinde koroner arter hastalığı tanılarının olduğunu saptamış bulunmaktayız.

Obesite & RA:

Obesite dünya çapında önde gelen önlenebilir ölüm nedenlerindedir. Dünyada kilolu ve obezite prevalansı, 1980 yılından beri iki katına çıkmıştır, nitekim global çaptaki nüfusun yaklaşık üçte biri artık aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır (122). Türkiye'deki yetişkinlerde ise obezite prevalansının, %30'dan fazla olduğu düşünülmektedir. (123). Obez bireylerin sağlık hizmetlerine yönelik ekonomik yükü, normal kilolu popülasyondan yaklaşık %30 daha fazladır. Obesite, esas olarak koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet komplikasyonları nedeniyle hem ayaktan tedavi hem de hastaneye yatışlarda bir artışa neden olmaktadır. (124) Bu bağlamda son yıllarda obezitenin diğer hastalıklarla

ilişkinine ilgi artmıştır. Dünya sağlık örgütü, obeziteyi sağlığı bozabilecek aşırı yağ birikimi olarak tanımlar ve VKİ ≥ 30 kg/m² olan bireyler “obez” olarak sınıflandırılmaktadır (125).

2014’te 1662 RA ve 294 PsA hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, PsA ve RA gruplarının ortalama(SD) VKİ’si sırasıyla 30.6 (6.8) ve 29.3 (6.9) olarak saptanmış. Ek olarak, obezite oranı PsA grubunda %45 iken, RA’da %39 olduğu görülmüş. (90) 2019’da 150 RA ve 75 PsA hastasını içeren kesitsel bir çalışmada, ortalama(SD) VKİ ve obezite oranı sırasıyla PsA’da 28.1 (5.9) - %36 iken, RA’da 26.4 (6.1) - %20 olarak saptanmış. (91) Çalışmamızda ise başlangıç ve son vizit VKİ sırasıyla 29.2 ve 29.3 idi. Başlangıçta VKİ bilinen 574 hastanın %41.1’i obezdi. Ortalama 20.6 aylık bir takip sonrası da son vizitte VKİ bilinen 516 hastanın %42.0’sinin obez olduğu saptanmıştır.

Öte yandan genel olarak verilerimize bakıldığında bDMARD tedavisi öncesi ve sonrası ortalama VKİ değerlerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir. RA hastaları yaklaşık ortalama 1.5 yıl takip edildiğinde bDMARD tedavisi öncesi VKİ 30’un altında olan hastaların %8.3’ünün VKİ 30’un üzerine çıktığı görülmüştür. Öte yandan bDMARD tedavisi öncesinde VKİ 30’un üzerinde olan hastaların %5.9’unda VKİ 30’un altına inmiştir.

Obezitenin RA gelişiminde risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir, ancak altta yatan mekanizmalar halen belirsizdir. Genetik mekanizmaların yanı sıra, obezlerdeki sitokin (TNF-a, IL-6) ve adipokinlerin (leptin, adiponektin) kronik inflamasyona neden olarak hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (92-94). Obezitenin özellikle RA ve PsA gibi inflamatuvar eklem hastalıklarında, daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha düşük remisyon ile ilişkili olması bu hipotezi desteklemektedir. (126) Vidal ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir meta-analizde, RA hastalarında obezlerde DAS28 ve HAQ-DI skorları ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, obezitenin sadece hastalık aktivitesinde değil, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesindeki olumsuz etkisinin de altını çizmektedir (95). Ellerby ve arkadaşlarının 12 ay boyunca 288 RA hastasından oluşan bir kohort çalışmasında, obezitenin daha düşük bir hastalık remisyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96). Obezitenin tedavi yanıtı üzerindeki olumsuz etkisi daha uzun

takip sürelerinde de değerlendirilmiş: Ajeganova ve arkadaşları 1596 RA hastasının ortalama 9.5 yıllık takibinde, obezitenin daha yüksek ortalama DAS28 değerleri ve daha düşük remisyon şansı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (127). 2016 yılında bDMARD almış olan 2186 PsA hastasının incelendiği bir çalışmada, obez hastaların bDMARD almadan önceki hastalık aktiviteleri: DAS-28, CRP, VAS-ağrı sonuçları obez olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuş (128). Çalışmamızdaki bulgularımız da obez hastalarda hastalık aktivite skorlarının yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir. Obezlerde bDMARD başlangıcı sırasında; RA'da hassas eklem sayısı obez olmayan bireylere göre daha fazla, hastalık aktivite skorlarında ise DAS-28, Hasta global değerlendirmesi ve HAQ-DI skorları obez bireylerde daha yüksek bulundu. Ortalama 20.6 aylık bir takip-tedavi süresi sonunda da CRP, DAS-28, HAQ-DI, Hasta global değerlendirmesi, ağrı ve yorgunluk skorlarının obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Diğer hastalık aktiviteleri de obez olan hastalarda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda DAS-28 ve belirtilen diğer hastalık aktiviteleri kullanılarak hastalık aktivitesi incelenmiş olsa da hastalık aktivite belirteci olarak minimal hastalık aktivitesini (MDA) baz alan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş, obez bireylerin minimal hastalık aktivitesine ulaşamama riskinin yüksek olduğu görülmüştür (129-130). Tüm bu sonuçlar RA hastalarının tedavilerinde kilo kontrolünün önemini göstermektedir. Tedavide egzersiz, diyet-psikososyal destek ve medikal tedavi olmak üzere başlıca üç yaklaşım mevcuttur. Bu çalışmada da görüldüğü üzere RA'da güncel olarak en gelişmiş tedavi olan bDMARD kullanılmış olması bile düşük hastalık aktivitesine ulaşmak için yeterli değildir, kişinin egzersiz kapasitesi ve kilosu da önemlidir. Dolayısıyla multidisipliner tedavide diyet ve egzersiz kritik önem arz etmektedir. Çalışmamızda obez olan hastalara kilo vermeleri için yapılan öneriler veya medikal tedavilerle ilgili bilgiye ulaşılamadı. Sonuç olarak klinisyenlerin diyet önerilerine daha çok dikkat etmesi gereklidir. Nitekim, yapılan çalışmalarda diyet ve egzersiz ya da obezite cerrahisi ile kilo vermenin, hastalık aktivitelerinde iyileşme sağladığı ve bu iyileşmenin de kilo yönetimi ile beraber daha uzun süre sürdüğü görülmüştür (131-133).

Bazı çalışmalar obezite ve RA arasında sadece seronegatif hastalık için bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sigara içmenin spesifik olarak CCP-pozitif RA ile ilişkili

olması gibi, seronegatif RA'da da farklı bir patofizyolojik mekanizma olması mümkündür, ancak henüz net bir şekilde kanıtlanmamıştır. Bu fenomenin bir başka olası açıklaması, bu çalışmalarda seronegatif RA'lı bazı hastaların yanlış sınıflandırılmış olması ve aslında inflamatuvar artrit olmaması da muhtemeldir (134-135). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında başlangıçta obez olan 206 hastanın çoğunluğu (%52.4) CCP pozitif.

Obezite ve bDMARD tedavilerinin etkisi:

Obezite ve hastalık aktivitesi hakkında yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunda kullanılan bDMARD'ın TNF-a inhibitörleri olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ise TNF-a inhibitörleri dışında diğer bDMARD'lar da kullanıldı ve kullanılan ajanlarla hastalık aktivitelerinde anlamlı azalma elde edildi.

Obezitenin RA üzerindeki olumsuz etkileri olduğu görülürken, tedavide verilen bDMARD'ların da VKİ üzerine etkileri henüz belirsizdir. 2020 yılında Patsalos ve arkadaşları tarafından yayınlanan toplam 1.245 katılımcı ile 26 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda TNF-a inhibitörlerinin vücut ağırlığı ve VKİ üzerine etkileri incelenmiş. Vücut ağırlığı (Standardize edilmiş ortalama değişiklik = 0.24, p =0.0006) ve VKİ de (Standardize edilmiş ortalama değişiklik = 0.26, p<0.0001) küçük de olsa bir artış olduğunu saptanmış. Bu kilo artışı, kilo kaybına neden olan hastalıkların TNF-a inhibitörü tedavisiyle vücut ağırlığının restorasyonu sonucu oluşan bir yan etki olarak yorumlanmış. Fakat bu meta analizde TNF-a inhibitörleri tedavisi ile kombinasyon halinde vücut ağırlığına katkıda bulunabilecek hastalık süresi, hastalık şiddeti, sigara, diyet ve egzersiz değişikliklerine ilişkin verilerin yetersiz olduğu da görülmektedir. (104) 2020 yılında bDMARD alan psöriazis hastalarında, vücut ağırlığı ve VKİ'deki değişimi incelemek amacıyla yayınlamış bir meta-analizde 862 psöriazis hastası ile toplam 6 çalışma dahil edilmiş, TNF-a inhibitörleri alan hastalarda konvansiyonel sistemik tedavi alanlar hastalara göre kilo artışı (ortalama fark 1.40 kg, 95% GA: 0.88-1.93 kg) ve VKİ artışı olduğu (0.39 kg/m², 95% GA: 0.24-0.54 kg/m²) gözlemlenirken, IL12/23 inhibitörü ve IL-17 inhibitörü alan hastalarda vücut ağırlığı ve VKİ'de anlamlı değişiklik gözlemlenmemiş (105). Brown ve arkadaşlarının 2012 yılında ilk kez anti-TNF tedavi alan RA hastalarının 24 aylık takibinde vücut ağırlığı

değişimlerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı değişimi 12 aylık tedaviden sonra 1.58 kg (%95 GA 0.71-2.46 kg) ve 24. ayda ise 1.80 kg (%95 GA 0.69-2.67 kg) olmuştur. 24 ay sonunda hastaların %64.3'ünde kilo artışı görülmüş. Bu çalışmada vücut kompoziti ile ilgili veri olmayıp, kilo artışı için net bir mekanizmadan bahsedilmemiş. Ancak anti-TNF tedaviyle aktif hastalık kontrol altına alındığında, iştahsızlık ve yorgunluk gibi semptomların düzelmesi sonucu artan iştah ve fiziksel aktivite ile ilişkili olarak kilo alımı olabileceğinden bahsedilmiş (106).

Diyabet & RA:

Dünyadaki diyabet prevalansı sayısı son 30 yılda dört katına çıkmıştır ve şu anda diyabet ölümlerin dokuzuncu ana nedenidir. Günümüzde dünyadaki 11 yetişkinden 1'inde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. (136) IDF diyabet atlasının 2021 yılında yayınladığı verilerde diyabet prevalansının dünyada %10.5, Türkiye'de ise %12'den fazla olduğu ve 2045 yılında Türkiye'nin ilk 10 ülke içinde olabileceği raporlanmış. Ayrıca dünyada diyabetle ilgili sağlık harcamalarının 2021 yılında 966 milyar dolar olduğu ve 2045 yılına kadar 1.054 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir. (137) 2018'de Yılmaz ve arkadaşlarının Türkiye'de diyabet prevalansı ile ilgili 8 çalışmayı incelediği bir meta-analizde, Türkiye'de diyabet prevalansı ortalama %13.5 (%95 GA: %11.6-15.5) olarak saptanmış (138).

RA hastalarında da diyabet sık görülmektedir. Literatüre bakıldığında RA hastalarındaki diyabet prevalansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmektedir. 2019 yılında Batko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastalarında diyabet prevalansı %14.4 olarak saptanmış (139). 2014 yılında 17 ülkeden 3920 RA hastasında komorbidite prevalansını değerlendiren bir çalışmada diyabet prevalansı %14.0 saptanmış (2). Çalışmamızda ise RA hastalarında tüm takiplerdeki diyabet prevalansı 17.6 olarak hesaplanmıştır.

RA'da diyabet riskinin yüksek olmasının sebepleri içerisinde obezite artışı ve inflamasyonla ilişkili insülin rezistansı yer alır. Kronik inflamasyon, insülin rezistansı ve sonrasında diyabet gelişimi ile ilişkilidir. CRP, proinflamatuvar sitokinler (TNF-a, IL-1 ve 6) ve adipokinlerin artışının insülin rezistansı ile ilişkisi gösterilmiştir (97-98). Dessein ve Joffe tarafından yapılan bir çalışmada, RA hastalarında ESH, CRP ve

hastalık aktivite skorları gibi inflamasyon belirteçlerinin insülin direnci ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

Diyabet insidansının gelişmiş ülkelerde önleyici programlar sayesinde azalmaktayken, diğer ülkelerde ise artmakta olduğu düşünülmektedir (140). Ülkemizde diyabet insidansıyla ilgili sınırlı veri olmakla birlikte, 2006 yılında Onat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diyabet insidansı 1000 hasta yılında erkeklerde 12.4 ve kadınlarda 11.0 olarak saptanmıştır (141). Kolombiya'da 2010 yılında Solomon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet insidansı 1000 hasta yılında RA'da 8.6 (%95 GA 8.5 – 8.7), romatolojik hastalığı olmayan kontrol grubunda ise 5.8 (%95 GA 5.8 – 5.8) hesaplanmış (142). İngiltere'de 2014 yılında Dubreuil ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise RA hastalarında diyabet insidansı 1000 hasta yılında 6.3 olarak bulunmuştur (143). Çalışmamızda bDMARD alan RA hastalarında diyabet insidansını 100 hasta yılında 2.47 (%95 GA 1.62-3.77) saptanmış bulunmaktayız. Çalışmamızda bDMARD'lar haricinde csDMARD kullanan RA hastaları ve sağlıklı kontrol grubu olmaması nedeniyle ileri bir karşılaştırma yapılamamıştır. TNF-a inhibitörlerinin diyabet gelişimini azalttığı yönünde bulguları olan çalışmalar olsa da bDMARD alan RA hastalarında diyabet insidansı hakkında daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

2011 yılında Solomon ve arkadaşlarınca bDMARD almakta olan RA ve Psöriazis hastalarında diyabet insidansının araştırıldığı bir çalışmada, RA ve Psöriazis hastaları ayırt edilmeksizin kullandıkları ilaçlar TNF-a inhibitörleri, Metotreksat, Hidroksiklorokin ve diğer csDMARD'lar olarak 4 gruba ayrılmış ve diyabet gelişim riskleri incelenmiş. Buna göre 1000 hasta yılında TNF-a inhibitörleri 19.7 (GA: 19.1-20.3); metotreksat 23.8 (95% GA: 23.0-24.6); hidroksiklorokin 22.2 (95% GA, 21.3-23.1); diğer csDMARD'lar 50.2 (95% GA: 47.3-53.2) olarak belirtilmiş. TNF-a inhibitörleri ve hidroksiklorokin kullanan hastalarda diyabet insidansının daha düşük saptanmış. (109) 2017 yılında Chen ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada ise, bDMARD alan RA, AS ve PsA tanılı hastaların kullandıkları ilaçlar TNF-a inhibitörleri, siklosporin, hidroksiklorokin ve diğer csDMARD'lar olarak 4 gruba ayrılmış ve diyabet gelişim riskleri incelenmiş. Buna göre 1000 hasta yılında TNF-a inhibitörleri 8.3, siklosporin 13.3, hidroksiklorokin 8.4, diğer csDMARD'ları kullananlarda 8.1 olarak saptanmış. TNF-a inhibitörleri ile birlikte hidroksiklorokin

kullananlar ve sadece hidroklorokin kullanan hastalarda da diyabet gelişim riski daha düşük saptanmış (110).

Belirtilen çalışmalardaki bulgular inflamatuvar artrit ilişkili inflamasyonu kontrol altına almanın, tedaviden bağımsız faydaları olabileceğini göstermektedir. bDMARD'ların diyabet gelişimini azalttığı yönünde çalışmalar olduğu görülmekle beraber, etki mekanizmalarına bakıldığında diyabette iyileşme sağlayacağı da düşünülebilir. Literatüre bakıldığında ise bDMARD'ların özellikle TNF-a inhibitörlerinin açlık plazma glukozu ve HbA1c üzerine etkilerinin çelişkili olduğu görülmektedir (144-149). Bu nedenle, çalışmamızda başta diyabeti bilinen veya sonradan diyabet saptanan hastaların izlemlerinde HbA1c verilerinin eksikliği nedeniyle bDMARD'ların HbA1c üzerine etkilerini yeterince gözlemleyemediğimizi belirtmek isteriz.

Ek olarak diyabetin RA hastalık aktivitesi üzerine etkilerinden de bahsetmek gerekirse; çalışmamızdaki hastalarda bDMARD başlangıcında diyabet varlığı ve hastalık aktiviteleri arasında yorgunluk skoru dışında anlamlı bir ilişki saptamadık. Son vizit sırasında ise diyabeti olan hastaların hastalık aktivitelerinde başlangıca göre azalma olsa da diyabeti olmayanların hastalık aktivite skorlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. İncelenen çoğu hastalık aktivite skorunda bu durum gözlene de istatistiksel olarak HAQ-DI skorunda anlamlı olduğunu saptadık.

Hiperlipidemi & RA:

Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu olarak RA'da hiperlipideminin sık komorbid durumlardan olduğunu göstermektedir (2-7). Ayrıca RA tanı anı, ilk bDMARD başlangıcı ve son vizitteki değerler karşılaştırıldığında Total-K, TG yüksekliği, LDL-K yükselikliği olan hasta sayısında artış saptadık. Bu süreçte HDL düşüklüğü ise hem erkeklerde hem kadınlarda belirgin düzelme göstermiştir. Literatüre bakıldığında biyolojik ajanların lipid profiline etkisi değişkenlik göstermektedir. 2014 yılında Di Minno ve arkadaşları tarafından TNF-a inhibitörü kullanan RA, PsA ve AS hastalarındaki lipid profilinin değişimini araştıran bir meta-analizde 30 çalışma ve 1707 hasta dahil edilmiş. Lipid profilindeki standardize edilmiş ortalama farklılıklar (SMD), kısa dönem (2-12 hafta), orta dönem (13-24 hafta) ve uzun dönem (25-52 hafta) şeklinde gruplandırılmış. Total kolesterolde sırasıyla kısa,

orta ve uzun olmak üzere 3 dönemde de artış saptanmış. HDL-K'de sadece kısa dönemde artış olduğu, TG düzeyinde sadece uzun dönemde anlamlı artış olduğu görülmüş. LDL-K seviyesinin ise TNF-a inhibitöründen etkilenmediği saptanmış. (150) 2016 yılında Hassan ve arkadaşları tarafından TNF-a inhibitörü alan RA, PsA ve AS tanılı toplam 311 hastanın incelendiği bir çalışmada ise TK ve TG seviyelerinin, TNF-a inhibitörü tedavisinin ilk 6 ayında artış gösterip ve daha sonra azaldığı ancak son takipte taban çizgisinden önemli ölçüde yüksek olduğu, LDL ve HDL-K düzeylerinin ise önemli ölçüde değişmediği görülmüş. (100) 2020 yılında Min ve arkadaşlarının biyolojik ajan (TNF-a inhibitörleri, Tocilizumab, Abatacept ve Tofacitinib-Baricitinib) kullanan RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, 4 yıllık bir süreçte dislipidemi düzeylerinde anlamlı değişiklikler elde edilmediği gözlemlenmiştir (101).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin kolesterol düzeylerini, aterosklerotik yükü, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Hassan ve arkadaşlarının TNF-a inhibitörü alan RA, PsA ve AS hastalarının lipid profillerini inceledikleri çalışmada TNF-a inhibitörlerinin Total-K ve TG düzeylerinde ve aterojenik indekslerinde artışa neden olduğunu, tedaviye statin eklenmesinin LDL-K düzeylerinde azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. (100) Ayrıca, 2010 yılında yapılan bir çalışmada statinlerin yan etkilerinde RA ve RA olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (151). Statinlerin inflamatuvar artritlerde tedavi ile kombinasyonlarında anti-inflamatuvar etki göstererek KV riski azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (152). Bunlara ek olarak Cometi ve arkadaşları hiperlipidemisi olan inflamatuvar artrit hastalarında yaptıkları bir çalışmada statin kullanan hastaların biyolojik ajanları daha uzun süre kullanabildiklerini gözlemlemişlerdir (153). Bu bilgiler doğrultusunda EULAR da statinlerin, sayılan etkileri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ve lipid düşürücü tedavinin uluslararası kılavuzlarda belirtilen şekilde yapılmasını önermiştir (154).

Ülkemizde ve merkezimizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kuralları doğrultusunda statin reçete edilmektedir. (155) SUT'a göre LDL-K 190 mg/dl'nin üzerindeki her hastaya, 160 ve 130 mg/dl'nin üzerinde ise belirlenmiş risk faktörleri olan hastalara, diyabet veya kanıtlanmış ateroskleroza olan hastalar için de LDL-K 70 mg/dl'nin üzerinde uzman hekimlerce rapor düzenlenmekte ve devlet tarafından geri

ödeme yapılmaktadır. Hekim önerisi ile reçetesiz de satın alınabilmekte ise de tedavi maliyeti yüksek olup, hastalar tarafından uzun dönemde kullanımının sürdürülemediği gözlemlenmektedir. Çalışmamızda ele alınan hastalarda son vizitte lipid düşürücü tedavi alan hasta sayısının 39/581 (%6.7) olduğu görüldü. Oysa son vizitte lipid değerleri bilinen hastalardan sadece LDL > 190 mg/dl olanların bile %6.5 olduğu düşünülecek olursa, lipid düşürücü tedavi kullanımının az olduğu görülebilir. Çalışmamız retrospektif olup, statin kullanımının kaydedilmemiş olması da (öyküde ve hasta formlarında ilaç kullanımının belirtilmemesi, reçetenin e-reçete sistemi ile yazılmamış olması) veri eksikliğine neden olduğu unutulmamalı ve hekimlerin RA hastalarının takibinde lipid düşürücü tedavi konusunda gerekli özeni göstermelidir.

Kardiyovasküler Hastalık & RA:

KVH dünyadaki ölümlerde ilk sırada suçlanmakta olup RA hastalarında da mortalitenin en yaygın nedenidir. (102) RA'da KV risk artışı; hipertansiyon, obezite, diyabet, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin yüksek prevalansının yanı sıra, kronik sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak da açıklanmaktadır. (103) Çalışmamızda geleneksel KV risklerin sıklığının fazla olduğu görülürken her hasta için hesaplanan SCORE risk skorlaması ve ESC dislipidemi kılavuzundaki KV risk gruplamasına göre hastaların KV risk derecesinin düşük risk ile çok yüksek risk arasında değiştiği görülmüştür. EULAR aşağıdakilerden ≥ 2 'sini gösteren RA hastalarında SCORE risk skorunun 1.5 ile çarpılmasını önermiştir: RA hastalık süresi >10 yıl, RF veya anti-CCP pozitifliği, eklem dışı bulguların varlığı. (156) Bununla birlikte; RA'da KV risk tahmini için bahsi geçen katsayı kullanılsa bile, SCORE KV risk skorlaması RA için standardize edilmediği için bazı hastaların riskleri olduğundan düşük saptanabilmektedir. Çünkü RA hastalarında geleneksel KV risk faktörleri olmasa bile subklinik aterosklerozun fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 2015 yılında Arts ve arkadaşları SCORE risk skorlamasını RA'ya uygun şekilde modifiye (KVH aile öyküsü, RF, anti-CCP, ESH, CRP, DAS28, HAQ-DI, VAS global hasta, şiş ve hassas eklem sayısı eklenerek) ederek orjinal SCORE risk skorlaması ile karşılaştırdıkları çalışmaya, öncesinde KVH olmayan 1016 hasta dahil edilmiş. Takiplerinde 103 hastada KVH (66 AKS, 26 iskemik inme, 4 KY, 7 KVH'a bağlı ölüm) saptanmış. Orjinal ve modifiye SCORE skorlamaları tarafından hesaplanan ortalama 10 yıllık KV riskleri sırasıyla %9.1 (%2.7-26.6) ve %6.7 (%1.6-18.4) olarak

saptanmış olup, çoğu hastada (%68) benzer bulunmuş. Modifiye SCORE esas olarak KVH saptanmayan durumlarda KV risk tahmininde daha üstün bulunmuş, KVH gelişen RA hastalarını uygun risk gruplarına sınıflandırmada belirgin fark görülmemiş. (157) 2014 yılında Corrales ve arkadaşlarının 327 RA hastası üzerinde SCORE risk skorlaması kullanılarak yaptığı bir çalışmada, %29.3 düşük riskli, %61.5 orta riskli ve %9.2 yüksek veya çok yüksek riskli olarak saptanmış. Bahsi geçen katsayının kullanılması, yalnızca 5 hastayı (%2) yüksek veya çok yüksek risk kategorisine yeniden sınıflandırmış. (158) 2014 yılında Dougados ve arkadaşlarının 17 ülkeden 3920 RA hastasında komorbidite prevalansını değerlendirdiği bir çalışmada %43'ünün Framingham skoruna göre 10 yıllık yüksek KVH riskine sahip olduğu görülmüş. (2) Bununla birlikte Framingham KV risk skorlamasının da seropozitif RA, ESH yüksekliği olan ve ileri yaş hastalarda duyarlılığı zayıftır. (159) Bu bilgiler ışığında RA hastalarında KV risk değerlendirilmesinin önemi anlaşılmaktadır. Çalışmamızda son vizitte KV risk hesaplanan 417/581 hastada %16.1 düşük risk, %23.3 orta risk, %30.2 yüksek risk, %21.9 çok yüksek risk olarak hesaplanmıştır.

2001 yılında ABD'de Del Rincon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada RA'da KV olay insidansı 100 hasta yılında 5.9 olarak saptanmıştır (160). 2016 yılında Portekiz'de Castro ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RA'da KV olay insidansı 1000 hasta yılında 7.0 saptanmıştır (161). Çalışmamızda ise biyolojik tedavi altında KAH insidansı 100 hasta yılında 1.84 (%95 GA: 1.15-2.94) olarak saptandı. Çalışmamızda sadece bDMARD kullanan hastalar yer alması nedeniyle tedavileri karşılaştırma olasılığımız bulunmamaktadır. Buna karşın bDMARD kullanan hastalarda literatüre göre daha düşük oranda KAH insidansı olduğu görülmektedir. Nitekim, 2017 yılında Low ve arkadaşlarının TNF-a inhibitörleri ve csDMARD'ların MI riskini karşılaştırdıkları bir kohort çalışmasında TNF-a inhibitörleri alan hastalarda csDMARD tedavisi alanlara kıyasla MI riskinde %39 azalma saptanmıştır. Bunun, TNF-a inhibitörleri'nin aterosklerotik süreç üzerindeki doğrudan etkisine veya daha iyi genel hastalık kontrolüne bağlanabileceği belirtilmiştir. (111) 2014 yılında Ljung ve arkadaşlarının İsveç'te yaptığı bir kohort çalışmasında TNF-a inhibitörü tedavisi alan RA hastalarının, daha önce hiç bDMARD almamış RA hastalarına kıyasla AKS riski daha düşük saptanmıştır (112). Yapılan çalışmalarda TNF-a inhibitörleri dışındaki bDMARD'lar için de benzer bir KV risk azalması mevcuttur. 2018 yılında Kang ve

arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmasında, Abatacept'in TNF-a inhibitörlerine kıyasla KV riskinde benzer bir azalma sağladığı saptanmış (113). 2018 yılında Kim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir kohort çalışmasında, Tocilizumab ve Abatacept tedavisine yeni başlayan hastalarda KV olay insidansında hiçbir farklılık saptanmamıştır (114).

Prematür KAH & RA:

Son yıllarda geleneksel risk faktörlerinin artması ile birlikte KAH ciddi bir oranda gençlerde görülmektedir (162-164). Tokgözoğlu ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasındaki EUROASPIRE-IV çalışmasının Türkiye verilerinde, KAH tanılı hastaların %19.3'ünün 50 yaşın altında olduğu görülmektedir (kadın:%11.4, erkek:%21.2, p=0.012) (165). Gençlerdeki KAH; erken başlangıçlı KAH ve prematür KAH (PKAH) olarak da adlandırılmaktadır. Literatürde PKAH için ortak bir tanımlama olmasa da genellikle erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaşta koroner arter hastalığı olması şeklinde tanımlanmaktadır (166). PKAH mevcut kılavuzlara göre genellikle yüksek riskli olarak tanımlanmadığından ve son yıllarda genel popülasyonda KV ölüm oranının azalmasına karşın PKAH olanlarda ölüm oranının stabil kalmasından dolayı önemlidir (167). PKAH genel popülasyonda da sık olarak görülmektedir. NHANES 2013-2016 yılında ABD'de 40 yaş altındaki bireylerde KAH prevalansının %1.5 olduğunu belirtmiştir. (168) Ülkemizde ise 2013 yılında Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı çalışmada 45 yaş altındaki bireylerde KAH prevalansı kadınlarda %0.6 erkeklerde %1.7 olduğu belirtilmiştir. PKAH'nın başka bir tanımı olan, 65 yaş altı kadınlarda KAH prevalansı %9.5, 55 yaş altı erkeklerde KAH prevalansı ise %6.7 olduğu belirtilmiştir (169). Çalışmamızda ise bDMARD başlangıç döneminde PKAH sıklığının tüm KAH hastaları arasında %69.0, tüm takipte ise %66.1 oranında olduğunu saptadık. Bu sonuçları Türkiye'deki genel popülasyonla karşılaştırdığımızda PKAH önemli bir yüzdeyi oluşturmaktadır. RA gibi bir kronik inflamasyon süreci de PKAH'da artışa neden olabilir. Ek olarak RA hastalarında görülen çok sayıda komorbid durum da PKAH sürecini kolaylaştırabilir. Sonuç olarak inflamatuvar artritlerde -çalışmamız özelinde RA'da- PKAH önemli bir klinik antite olup genç yaşlarda KAH gelişimi açısından hekimler dikkatli olmalıdır.

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar hastalıkların PKAH gelişimi açısından riskli

olduğu gösterilmiştir. Lai ve arkadaşları tarafından inflamatuvar hastalıklardaki PKAH riskinin (erkeklerde 45 yaş altı, kadınlarda 50 yaş altı) araştırıldığı bir çalışmada, PKAH insidansını kontrol grubunda 100 hasta yılında 0.36, inflamatuvar hastalığı olan hastalarda ise 100 hasta yılında 0.69 olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırma kohortuna göre PKAH için risk oranları: Primer sjögren sendromu için HR:1.43 (%95 GA 1.09 – 1.86), SLE için HR 2.85 (%95 GA 2.63 -3.43), sistemik sklerozis için HR:3.18 (%95 GA 1.99 – 5.09) ve sistemik vaskülitler için HR:2.27 (%95 GA 1.01- 5.07) bulunmuştur (170). Mahtta ve arkadaşları tarafından SLE, RA, PsA ve AS bağımsız olarak erken/prematür (erkek<55 yaş, kadın<65 yaş) ve aşırı erken (<40 yaş) aterosklerotik KV hastalık ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, erken ve aşırı erken aterosklerotik KV hastalığı olan hastalarda, aterosklerotik KV hastalığı olmayan aynı yaştaki hastalara göre tüm romatolojik hastalıkların prevalansının daha yüksek olduğu saptanmış. SLE ve RA erken aterosklerotik KV hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş. Ek olarak SLE (OR:3.06 %95 GA:2.38-3.93) ve RA (OR:2.39 %95 GA:1.85-3.08) hastalarında aşırı erken aterosklerotik KV hastalık riskinin daha yüksek olduğu saptanmış. Buna karşın PsA veya AS ile erken aterosklerotik KV hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış ve bunun PsA ve AS tanı hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir. (171) Biz de çalışmamızda PKAH insidansını 100 hasta yılında 1.08 (%95 GA 0.58-2.0) saptadık.

Romatolojik hastalığı olan hastalarda aterosklerotik KV hastalığın ilerlemesi büyük oranda hastalık sürecinin kapsamı, süresi ve kontrolü gibi faktörlerce belirlense de, bu hastaların tümü aterosklerotik kalp hastalıkları için risk altındadır (172-173). Bu sebeple genç hastalarda bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Genç hastalarda aterosklerotik KV hastalık riskinin artışında, büyük oranda metabolik sendrom gibi geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin artan sıklığı suçlansa da, romatolojik hastalıkların bu popülasyondaki penetrasyonu tam olarak değerlendirilmelidir.

Hiperürisemi & RA:

Çalışmamızda erkeklerin bDMARD başlangıcı ve son vizit döneminde ortalama ürik asit değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Ürik asit üst sınır 6 olarak kabul edildiğinde de erkek RA hastalarının hayatlarının bir döneminde ürik asit yüksekliği kadınlara göre belirgin yüksekti (%47.1 vs %20.4 p:

<0.001). RA hastalarında komorbiditeler incelendiğinde cinsiyete göre en önemli farklılıklardan birisi ürik asit düzeyinde ortaya çıkmaktadır. BDMARD kullanan RA hastalarında hiperürisemi özellikle erkeklerde çok daha belirgin olarak görülmektedir. Bu hem hiperürisemi sıklığı açısından hem de ürik asitin ortalama düzeyinde görülmektedir. Örneğin ilk bDMARD başlandığı sırada erkeklerde ortalama (SD) ürik asit düzeyi 5.2 (1.3) iken kadınlarda 4.4 (1.2)'dür. Bu sebeple hekimler özellikle erkek RA hastalarında ürik asit düzeylerine dikkat etmelidirler.

Literatüre bakıldığında da RA'da hiperüriseminin erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir. 2015 yılında Petsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperürisemisi olan (serum ürik asit >6 mg/dl) 100 RA hastasının %55'inin erkek olduğu belirtilmiştir. (174) Nada ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer şekilde 150 RA hastasının dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada erkeklerde hiperüriseminin daha sık olduğunu saptamışlardır. (175) Kadınlarda, östrojen ve progesteronun ürik asitin renal klerensini artırmasının hiperürisemi riskini azaltabileceği belirtilmiştir. (176) Ek olarak 2020 yılında Chiou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1999 RA hastasının 341'inde (%17) hiperürisemi (serum ürik asit >6.8 mg/dl) saptanmıştır. (177) Son yıllarda RA hastalarında hiperürisemi insidansı artmış olup, bu artan insidansın nedenleri belirsiz olmakla beraber, son yıllarda HT, obezite ve kronik böbrek hastalığı gibi hiperürisemi için risk faktörlerinin insidansındaki artış olabilir. Ek olarak, önceki yıllarda RA'lı hastalarda ürikozürük özelliği olan aspirinin kullanılması da bu hastalarda hiperürisemi insidansının daha düşük olmasını açıklayabileceği belirtilmiştir (178).

RA'da hiperürisemiye yol açtığı düşünülen birkaç mekanizma vardır. Bunlardan biri; RA hastalarındaki kronik hipoksi, ksantin oksidaz enzimini yukarı regüle eden hücre hasara neden olarak ürik asit ve serbest radikal üretiminin paralel artışına yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olur (179) Pro-inflamatuar sitokinler (TNF-a, IL1 ve IFN-y), apoptozu indüklemenin yanı sıra ksantin oksidaz enziminin aktivitesini arttırarak ürik asit üretimini arttırabilir (180-181). Mekanizması net anlaşılamamakla birlikte yüksek doz steroid kullanımını da hiperürisemi ile ilişkili bulunmuştur. (182) Ayrıca hiperürisemi, RA ile ilişkili obezite, hipertansiyon, diyabet gibi metabolik komorbiditelerin bir sonucu da olabilir. Aynı zamanda çalışmalar ürik asidin inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres dahil proaterojenik

süreçlere katkıda bulunabilen aktif bir molekül olduğunu ve hiperüriseminin KVH'da rol oynayabileceğini göstermektedir (183-185).

Hepatit B & RA:

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesinden, dışta lipoprotein zarfı, içte nükleokapsid çekirdekten oluşan bir DNA virüsüdür. HBV konak hepatositlerinin çekirdeğine girdiğinde, viral DNA, viral replikasyon için bir şablon görevi gören kovalent bağlı kapalı dairesel bir DNA'ya dönüştürülür ve konağın yaşamı boyunca hepatosit içinde kalır (186). Akut enfeksiyondan sonra, bebeklerin %90'ı kronikleşirken, adolesan ve yetişkin dönemde %0-10 kronikleşmektedir (187). 2010 yılında dünyada 248 milyondan fazla kişinin bu virüsle enfekte olduğu bildirilmiştir ve seroprevalansı %3.6 olarak saptanmıştır. HBV enfeksiyonu, dünyada Güney Doğu Asya, Güney Amerika ve Afrika gibi bazı bölgelerde yüksek oranda endemiktir (188). Türkiye'nin ise HBV için orta düzeyde (%2-8) endemik olduğu bildirilmiştir (189). Ülkemizde HBV taşıyıcısı sayısı tahminen 3.3 milyon olup, HBV prevalansı %4.57'dir. Bundan dolayı HBV ile enfekte hastaların profilaksi ve tedavileri ciddi bir önem arz etmektedir (190). Romatolojik hastalıklarda ise Mok tarafından yapılmış derlemede inaktif/kronik hepatit B enfeksiyonu prevalansının %0.4 ile %38 arasında değişirken, geçirilmiş/iyileşmiş enfeksiyon prevalansının daha yüksek (%7.3-69) olduğu bildirilmiştir (191). Çalışmamızda 563 hastanın HBV serolojisi tam olarak biliniyordu. Bu hastalardan 332'sinin (%58.9) seronegatif, 127'sinin (%22.5) aşılı olduğu ve 87'sinin (%15.4) hepatit B geçirip iyileşmiş olduğu görüldü. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı HBV aşısını 1998 yılında çocukluk bağışıklama programına dahil etmiştir. Hastalarımızın yaşları göz önünde bulundurulduğunda büyük çoğunluğunun bu bağışıklama programına dahil olamamıştır. CDC ise yetişkinlerde HBV aşısı için, risk gruplarına ve kendisi aşılama isteyen kişilere yapılmasını önermektedir. Bu risk gruplarından biri endemik bölgelere seyahat eden veya orada uzun süre yaşayan insanlardır. (192) Aynı zamanda immünsüpresif tedavi öncesinde HBV serolojisine bakılması önerilmiştir. İmmünsüpresif tedavi alacak olanlara aşılama yapılacaksa immünsüpresif tedaviden önce (immünsüpresif tedavi ertelenmeden) yapılması belirtilmiştir. Ülkemizin de endemik bir bölgede olduğu göz önüne alındığında, immünsüpresif tedavi öncesinde seronegatif hastaların aşılama gerektigi anlaşılmaktadır.

BDMARD tedavilerinin etki mekanizmalarına bakıldığında artan kullanımlarıyla birlikte, asemptomatik viremiden karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatite kadar değişen skalada geçirilmiş veya kronik HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu giderek daha fazla tanınmıştır. HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu (HBVr), HBV replikasyonunda ani bir artış ile karakterizedir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD), Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) ve Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği (APASL) HBVr yönetimi hakkında kılavuzlar yayınlamıştır (193-196). Bu kılavuzlar incelendiğinde aralarında HBVr tanımında bazı farklılıklar olsa da genel olarak aynı olduğu görülmektedir. HBV-DNA'da logaritmik bir artış veya HBV-DNA negatif olanlarda yeniden tespit edilmesi; HBsAg negatif hastalarda HBsAg'nin tekrar pozitifleşmesi; ALT'nin normalin üstündeki en az 2 kat artışı (klinik HBV alevlenmesi, bu durumda diğer karaciğer fonksiyon bozukluğu nedenleri dışlanmalıdır) HBVr olarak değerlendirilir. Reaktivasyon genellikle HBsAg pozitif olan hastalarda görülürken, nadiren geçirilmiş veya gizli enfeksiyonu olan hastalarda da görülebilir. 2011 yılında Lan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, TNF-a inhibitörü alan 88 HBcAb-pozitif RA hastasının biyolojik tedavi öncesinde 18 (%20.5) hasta HBsAg-pozitif, 12 (%13.6) hasta HbsAg ve HBsAb-negatif, 58 (%65.9) hasta HBsAg-negatif/HBsAb-pozitif saptanmış. HBsAg-pozitif 18 hastanın 5'inde (%27.8) HBV reaktivasyonu geliştiği görüldü. (Antiviral profilaksi alan 10 hastanın hiçbirinde HBV reaktivasyonu gelişmemişti.) HbsAg ve HBsAb-negatif olan 12 hastanın 1'inde (%8.3) HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür. (197) Çalışmamızda ise Hepatit B geçirip iyileşmiş olan 57 hastanın bDMARD kullanımı öncesi HBV DNA düzeyleri biliniyordu ve bunların 2'si (%3.5) pozitifti. Geçmişte HBV enfeksiyonu geçirmiş fakat antiHBs oluşturamamış 3 (%0.5) hasta vardı, bu hastaların da 2'sinin bDMARD kullanımı öncesi HBV-DNA'sı negatifti ve hiçbiri tedavi almıyordu. bDMARD kullanımı sonrası hiçbir hastada HBV-DNA aktifleşmemişti. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan ise 14 hasta vardı, bunların 7'sinde bDMARD kullanımı öncesi HBV-DNA'nın pozitif olduğu görüldü. Kronik HBV tanılı hastaların 11'inin tedavisi kaydedilmişti. Tedavi alan 6 hasta Tenofovir, 3 hasta Entekavir, 2 hasta da Lamivudin almakta idi.

KBH & RA:

RA'da böbrek tutulumunun prevalansı yapılan çalışmalarda oldukça değişken olmakla beraber, genellikle %20 ile %50 arasında olduğu görülmüştür (198-199). 2012 yılında Saisho ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında, RA hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük GFH'ya sahip olduğunu saptamışlardır. (200) RA hastalarında yaygın olan böbrek tutulumu, RA'da hastalığın seyrini kötüleştirdiği için klinik olarak önemlidir. (201) 2020 yılında Chebotareva ve arkadaşları RA hastalarında KBH prevalansı ve risk faktörlerini inceledikleri çalışmada; RA hastalarında KBH prevalansı %19.7 olarak saptamışlardır. Aynı zamanda yaş, HT, hastalık aktivitesi, hastalık süresi ve dislipideminin RA'da KBH için risk faktörü olduğu saptanmıştır. (202) Oweis ve arkadaşlarının 2020 yılında RA'da böbrek fonksiyon bozukluğunu etkileyen faktörleri araştırdıkları çalışmada ise, RA hastalarında böbrek fonksiyonunu etkileyen en önemli faktörün hastalık aktivitesi olsun veya olmasın ileri yaş olduğunu saptanmıştır. İleri yaşla genellikle nefron sayısı azalarak GFH'nın düşmesi nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının yaşla birlikte yorumlanmasının önemi vurgulanmış. İleri yaş haricinde CRP, HT ve DM de daha kötü böbrek fonksiyonuyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş. (203) 2022 yılında Atzeni ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada ise, PsA ve RA'lı hastalarının böbrek fonksiyon parametrelerini karşılaştırmış ve klinik remisyonun böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisini incelemişler. RA hastalarının daha sık sigara içiyor olmaları ve PsA hastalarının ise daha kilolu ve HT olmaları dışında her iki grubun diğer özellikleri benzer, hastalıkları için aldıkları tedavilerin 1., 6. ve 12. aylarında tahmini GFH ≤ 90 ml/dk/1.73m² prevalansı PsA ve RA hastalık grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiş. Hastaların neredeyse hepsinin GFH aralığı 60-90 ml/dk/1.73m² arasında izlenmiş. Klinik remisyonun, her iki hastalık grubunda da böbrek fonksiyon parametrelerini etkilemediği görülmüş. (204)

RA'da görülen renal disfonksiyon birçok faktöre bağlanmıştır. Bunlar; hastalığa bağlı sistemik inflamasyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, HT ve ateroskleroz gibi komorbiditelerin varlığı ve vaskülit veya amiloidoz gibi komplikasyonlardır (205-209). Ayrıca hiperüriseminin de endotel disfonksiyonu ve intrarenal vasküler hastalığa neden olarak böbrek hastalığının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (210-212). Bu nedenlerden dolayı biz de bu çalışmada bDMARD tedavisi alan RA hastalarında böbrek hastalığı sıklığını ve böbrek fonksiyonlarının değişimlerini inceledik.

Çalışmamızda bDMARD başlangıcı ve son vizitte hastaların %80'e yakınının GFH'nin normal veya yüksek olduğu görüldü. Geri kalan kısmın ise büyük çoğunluğunda (yaklaşık %15) GFH düzeyi 60-90 ml/dk/1.73m² arasındaydı. Ortalama(SD) 26.0 (20.8) aylık takip süresinde GFH'da 2.67 ml/dk/1.73m² azalmış olduğu görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Laboratuvar sonuçlarında proteinüri değerleri olmadığından bu konuda yorum yapmak mümkün olmamıştır. Ayrıca kontrol grubu da olmadığı için böbrek hastalığının sıklığı açısından yeterli değerlendirme yapılamamaktadır.

Multimorbidite & hastalık aktivitesi-fonksiyonel durum:

Çalışmamızda komorbidite sayısı fazla olan hastaların az olanlara göre daha yaşlı, RA süresi daha uzun ve VKİ daha fazla olduğu görüldü. bDMARD tedavisi öncesinde CCI skorları arttıkça CRP ve ESH değerlerinin daha yüksek olduğu, aynı zamanda fonksiyonel durum belirteçlerinden HAQ-DI skorlarının daha yüksek olduğu gösterildi. Bu sonuçlardan komorbidite sayısının hem hastalık aktivitesi hem de fonksiyonel durumu etkilediği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın bulgularına benzer olarak, 2014 yılında Nakajima ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre bDMARD alan RA hastalarında CCI skorları arttıkça HAQ-DI skorlarının arttığı görülmüştür. Fakat Nakajima ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada bizimkinin aksine, DAS-28 skorunda da artış saptanmıştır. (213) Ballegaard ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada TNF-a inhibitörü alan PsA hastalarında CCI skorları arttıkça DAS-28, CRP, VAS hasta global, VAS ağrı, VAS yorgunluk skalalarının arttığı görülmüştür. 6 ay sonunda CCI daha yüksek olan hastaların düşük olanlara göre EULAR iyi yanıt ve iyi-orta yanıt cevabına daha az oranda ulaştıkları görülmüştür. (214) Çalışmamızda ise ortalama 26.0 aylık bir tedavi süresi sonrasında CCI skorları daha yüksek olan hastalarda CRP ve ESH değerleri ile HAQ-DI skorlarının CCI skoru düşük olanlara göre daha yüksek, fakat başlangıca göre daha düşük olduğu saptadık. Fernández-Carballido ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada benzer olarak PsA hastalarında komorbidite indeksinin (CCI) fazla olmasının fiziksel fonksiyonu (HAQ-DI) kötüleştirdiğini göstermişlerdir. (215) Benzer şekilde merkezimizde Armağan ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada bDMARD alan RA hastalarında,

multimorbiditesi olanlarda HAQ-DI skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (216) 2021 yılında England ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en yüksek multimorbidite yüküne sahip olan RA hastalarının, hedef hastalık aktivitesine ulaşma şansının en düşük olduğu gösterilmiştir. (217)

Çalışmamızda DAS-28 remisyonuna ulaşamayan hastaların daha yaşlı olduğu, kadın cinsiyette daha sık olduğu, VKİ daha yüksek olduğu, obezite ve HT prevalansının daha yüksek olduğu görüldü. Fakat lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece bDMARD başlangıcında VKİ'nin (OR: 1.04, %95 GA 1.0 - 1.08, p=0.04) bağımsız olarak DAS-28 cevabını etkilediği saptandı. 2014 yılında Ellerby ve arkadaşları yaptıkları çalışmada konvansiyonel/biyolojik tedavi ayrımı yapılmaksızın RA hastalarında obezite ve komorbid durumların hastalık remisyonu üzerindeki etkisini incelemişler. Remisyon DAS28 skoru <2.6 olarak tanımlanmış. Çalışmamızın bulgularına benzer olarak; ileri yaş, kadın cinsiyet ve obez hastalarda daha az sayıda hastada DAS-28 cevabı elde edildiği görülmüş. Ek olarak CCI skoru daha yüksek (>3) hastalarda da remisyon oranı daha düşük saptanmış. (96) Cook ve arkadaşlarının inflamatuvar poliartrit ve RA hastalarında remisyonla ilişkili faktörleri inceledikleri çalışmada; kadın cinsiyet, obezite, HT, daha yüksek hassas eklem sayısı ve HAQ-DI skorunun daha düşük DAS-28 remisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (218) Chimenti ve arkadaşlarının TNF-a inhibitörü alan PsA hastalarında tedavi yanıtını etkilerini belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında ise, kadın cinsiyet ve metabolik sendromun DAS-28, CPDAI, DAPSA ve MDA cevaplarını belirlemede negatif prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. (219)

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Komorbid hastalıklar açısından literatür incelendiğinde metabolik sendrom ile ilgili birçok çalışma olduğu görülmektedir. Hastane kayıtlarımızda bel çevresi gibi antropometrik ölçümlerin bulunmamasından dolayı metabolik sendrom açısından literatür ile karşılaştırılamamıştır. Aynı zamanda öncesinde de belirtildiği gibi komorbid hastalıkların izlemindeki kayıtların yetersizliği nedeniyle bu hastalıkların akıbeti hakkında bir yorum yapılamamıştır.

Öte yandan çalışmamızın kuvvetli yanları, uzun süreli takip edilmiş geniş bir hasta grubundan oluşmasıdır. Hastaların tedavileri, tedavi cevapları günlük pratikte

düzenli olarak takip edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HÜR-BİO veri tabanındaki bDMARD tedavisi almakta olan RA hastalarında komorbiditeler oldukça sıktır. RA hastalarının %39.2'sinde en az bir komorbidite vardır. Obezite, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, tiroid hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, hiperürisemi, hepatit B taşıyıcılığı görülebilmektedir.

Komorbiditeler (Charlson komorbidite indeksine göre) yaşla beraber artış göstermektedir. Komorbidite sayısı arttıkça metabolik sendrom komponenti olan obezite, DM, HT, dislipidemi gibi komorbiditeler ve bunlara bağlı olarak da KAH sıklığında artış olmaktadır. Buna ek olarak komorbidite sayısı fazla olanlarda bDMARD başlanması sırasında akut faz yanıtları daha yüksek, fonksiyonel kapasiteleri daha kötüdür. bDMARD tedavilerine verilen cevaplar açısından da bakıldığında ise, komorbidite sayısında artış oldukça fonksiyonel durumda düzelme daha az, hastalık aktivitesindeki iyileşme daha düşüktür. Tüm bu sonuçlar RA gibi inflamatuvar romatolojik hastalıklarda tedavi kararında, özellikle multimorbiditesi olan hastalarda bDMARD'lar gibi hastalık aktivitesini kontrol eden ilaçların yanı sıra komorbiditelere de dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Fakat bizim kohortumuzda komorbiditelerle yeterince mücadele edildiğine dair bir işaret ne yazık ki yoktur. Bu durum özellikle obezite, DM, HT, dislipidemi gibi değiştirilebilir risk faktörleri için daha fazla geçerlidir.

HÜR-BİO RA kohortunda, obezite tüm hastaların yaklaşık %45.2'sinde vardır. Kadınlarda obezite daha sıktır. Obezite hem hastalık aktivitesine hem de fonksiyonlara olumsuz etkide bulunmaktadır. Aynı zamanda obezite, hastaların tedavi yanıtını da olumsuz yönde etkilemektedir. bDMARD (anti-TNF özellikle) tedavisi ile ortalama VKİ'de belirgin değişiklik olmamakla birlikte küçük bir hasta grubunda VKİ'de yukarıya/aşağıya doğru değişiklikler olabilmektedir. Hekimlerin komorbiditeler arasında değiştirilebilir bir risk faktörü olması nedeniyle özellikle VKİ'ne dikkat etmesi gerekmektedir.

Hiperlipidemi bir diğer değiştirilebilir risk faktörüdür. RA tanısı konulduğu zaman, ilk bDMARD ve son vizitler hesaba katıldığında; yüksek total kolesterol

düzeyinde (%17.4'den %28.9'a), yüksek trigliserid düzeyinde (%25.5'den %33.7'e) ve yüksek LDL düzeyinde (%20.7'den %31.9) orantısal olarak yaklaşık 1.5 katına ulaşan artışlar görülmüştür. Bu durum doğal olarak artan yaşla ilgili olmakla birlikte takipler sırasında hastalara uygun anti-hiperlipidemik ilaçların da başlanmadığı görülmektedir. Örneğin son bDMARD viziti sırasında LDL kolesterolü 160'ın üzerinde olan hasta %25.5, LDL-kolesterolü 190'nın üzerinde olan hasta ki mutlak tedavi endikasyonudur %6.4'dür. Buna karşın anti-hiperlipidemik tedavi alan hastalar sadece %6.7'dir. Hekimler metabolik sendromun önemli bir komponenti olan dislipidemi konusunda da daha dikkatli olmalı ve rehberlere uygun hareket etmeleri yönünde teşvik edilmelidirler.

Çalışmamızda bDMARD tedavisi başlandıktan sonraki DM insidansı da hesaplanmıştır. bDMARD sonrası DM insidansı literatüre göre daha düşük olmakla birlikte karşısında csDMARD grubu olmaması nedeniyle ileri yorum yapmak pek mümkün olmamaktadır.

RA hastalarında hiperürisemi özellikle erkek hastalarda sık görülen bir durumdur. Çalışmamızda da özellikle erkek hastaların yaklaşık yarısında (%47.1) hayatlarının bir döneminde kan ürik asit seviyesi >6 mg/dl olduğu görülmüştür. Eğer sınır değer 6.8 mg/dl olarak kabul edilse bile erkek RA hastalarının %25.3'ünde yüksek değerler vardır. Hiperürisemi metabolik sendromun bir parçası olması ve KV olaylarla ilişkili olması açısından önemli bir belirteçtir.

HÜR-BİO'da saptanan tüm bu metabolik sendrom ile ilişkili faktörler beraberinde KAH açısından da dikkatli değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bizim çalışmamızda karşılaştırma grubu olmamakla birlikte özellikle de KAH oranında artış (%7.2'den %11.3'e) olduğu görülmektedir. Bu artışın metabolik sendrom komponentleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle risk faktörleri bulunan hastalara kardiyolojik değerlendirmesinin düzenli olarak yapılması önerilmelidir.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından birisi de bDMARD tedavi cevabını belirlemede komorbiditelerin rolünü göstermesidir. DAS-28'e göre remisyona giren hastaların özelliklerine baktığımızda daha genç, erkek cinsiyette daha sık, VKİ daha düşük, obezite ve HT gibi komorbid durumlar daha az olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre hekimler, özellikle bu 2 komorbid durum (obezite ve HT) için daha da dikkatli olmalıdırlar.

Çalışmamızda DAS-28 remisyonuna ulaşamayan hastaların daha yaşlı olduğu, kadın cinsiyette daha sık olduğu, VKİ daha yüksek olduğu, obezite ve HT prevalansının daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak;

1. BDMARD kullanan RA hastalarının yaklaşık %40'ında en az bir komorbid durum vardır.
2. Değiştirilebilir risk faktörleri olan obezite ve hiperlipidemi sık görülmekle birlikte, bu komorbid durumlar ile yeterli düzeyde mücadele edilmediği görülmektedir. Bu konuda ulusal ve uluslararası rehberlere uyulmalıdır.
3. Özellikle obezite ve HT olmak üzere komorbiditeler, RA hastalarının bDMARD tedavi cevabına da olumsuz etkide bulunmaktadır. Hastaların klinik tedavi yanıtları açısından da komorbiditelerin yönetimi Romatoloji uzmanlarının görevleri arasında yer almalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Brown KK. Roger S. Mitchell Lecture. Rheumatoid Lung Disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(5):443-8.
2. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H., Casado G., Detert J., El-Zorkany B., Emery P., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA) Ann. Rheum. Dis. 2014;73:62–68.
3. Radner H., Lesperance T., Accortt N.A., Solomon D.H. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. Arthritis Care Res. 2017;69:1510–1518.
4. Nikiphorou E., de Lusignan S., Mallen C.D., Khavandi K., Bedarida G., Buckley C.D., Galloway J., Raza K. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: A population-based study. Heart. 2020;106:1566–1572.
5. Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan K.J.C., van Halm V.P., Peters M.J.L., Smulders Y.M., Dekker J.M., Nijpels G., Stehouwer C.D.A., Voskuyl A.E., et al. Cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis compared with type 2 diabetes: A 15-year longitudinal study. J. Rheumatol. 2020;47:316–324.
6. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K., Douglas K., Sandoo A., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2018;77:48–54.
7. Solomon D., Reed G., Kremer J., Curtis J., Farkouh M., Harrold L., Hochberg M., Tsao P., Greenberg J. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1449–1455.
8. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. Autoimmun Rev. 2019 Jul;18(7):679-690.
9. Krüger, K., Nüßlein, H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 78, 221–227 (2019).

10. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
11. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *European Journal of Radiology* 1998;27 Suppl 1:S31-8.
12. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand clinics*. 2011;27(1):1-10.
13. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al: Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995- 2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 38(6): 983–989, 2011.
14. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376, 2014.
15. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A: Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol* 25:184, 2013.
16. Doran MF, Crowson CS, O’Fallon WM, et al: The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol* 31:207, 2004.
17. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, et al: Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 60:1597,2009.
18. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al, EIRA Study Group: Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 70:508, 2011.
19. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
20. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil: Elsevier Health Sciences Spain-R*; 2016.
21. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, Ankara 2002 sf: 8-15.
22. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, et al: Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. *J Immunol* 192: 4103, 2014.

23. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, et al: Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:71, 2013.
24. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376, 2014.
25. Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 46:298, 2002.
26. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117:801, 1992.
27. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil: Elsevier Health Sciences Spain-R*; 2016.
28. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
29. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(3):233-40.
30. Cascao R, Rosario H, Souto-Carneiro M, Fonseca J. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(8):531-5.
31. Fleming A, Crown JM, Corbett M: Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 35(4):357–360, 1976.
32. Fleming A, Crown JM, Corbett M: Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 35(4):357–360, 1976.
33. Mok CC, Kwan YK: Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 22(4–5):353–354, 2003.
34. Berglin E, Dahlqvist SR: Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 42(5):362– 368, 2013.
35. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;6.

36. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al: The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 63(3):633–639, 2011.
37. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al: Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 69(1):70–81, 2010.
38. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al, EIRA Study Group: Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 70:508, 2011.
39. Jackson CG, Chess RL, Ward JR: A case of rheumatoid nodule formation within the central nervous system and review of the literature. *J Rheumatol* 11(2):237–240, 1984.
40. Sayah A, English JC 3rd: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 53(2):191–209; quiz 210–212, 2005.
41. Ginsberg MH, Genant HK, Yu TF, et al: Rheumatoid nodulosis: an unusual variant of rheumatoid disease. *Arthritis Rheum* 18(1):49–58, 1975.
42. Conn DL, McDuffie FC, Dyck PJ: Immunopathologic study of sural nerves in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 15(2):135–143, 1972.
43. Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L: Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications. *Ann Rheum Dis* 46(10):727–733, 1987.
44. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, et al: Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29(1):62–67, 2002.
45. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al: Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 39(12):1320–1325, 2000.
46. Sassoon CS, McAlpine SW, Tashkin DP, et al: Small airways function in nonsmokers with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 27(11):1218–1226, 1984.

47. Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al: Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res* 65(8):1243–1250, 2013.
48. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10(2):R45, 2008.
49. MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Klippel JH, et al: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 63(6):890–896, 1977.
50. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 59(12):1690–1697, 2008.
51. Levy L, Fautrel B, Barnetche T, et al: Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 26(4):673–679, 2008.
52. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al: Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65(12):1608–1612, 2006.
53. Matteson E, Davis J, editors. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2012.
54. YILMAZ S, ERDEM H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):21-6.
55. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 42(5):545–549, 1983.
56. YILMAZ S, ERDEM H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):21-6.
57. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, et al: The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine* 69(2):69–80, 1990.
58. Mikuls TR: Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(5):729–752, 2003.
59. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, et al: Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Ann Intern Med* 120(1):35–39, 1994.

60. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(7):1196-202.
61. Artifoni M, Rothschild P-R, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology* 2014;10:108-16.
62. Mohsenin A, Huang JJ. Ocular manifestations of systemic inflammatory diseases. *Connecticut Medicine* 2012;76:533-44.
63. Braun A, Zeier M. Rheumatoid arthritis and the kidney: uneasy companions. *Nephron Clinical practice*. 2004;96(4):c105-c6.
64. Michel BA, Bloch DA, Fries JF: Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 18(6):804–808, 1991.
65. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, et al: Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 20(10):1666– 1669, 1993.
66. Kleyer A, Schett G: Arthritis and bone loss: a hen and egg story. *Curr Opin Rheumatol* 26(1):80–84, 2014.
67. ÇETİN GY. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*. 2012;5(2):15-20.
68. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990;49:916-20.
69. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:172–175, 2011.
70. Krabben A, Stomp W, van der Heijde DM, et al: MRI of hand and foot joints of patients with anticitrullinated peptide antibody positive arthralgia without clinical arthritis. *Ann Rheum Dis* 72(9):1540– 1544, 2013.
71. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al: Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 48 (1):54–58, 2003.

72. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al: Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology* 50(1):101–109, 2011.
73. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al: Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 62(12):3537–3546, 2010.
74. Mikuls TR, Padala PR, Sayles HR, et al: Prospective study of post-traumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 65(2):227–234, 2013.
75. Weidmann P, Keusch G: Treatment of therapy-resistant hypertension. *Schweiz Med Wochenschr* 107(31):1081–1093, 1977.
76. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 46:625, 2002.
77. Tomizza MA. A Longitudinal Evaluation of Bone Erosive Damage in the Metacarpophalangeal Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis Using Early Erosions in Rheumatoid Arthritis (EERA) Software 2015.
78. Möttönen R, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 353:1568–1573, 1999.
79. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 17:699–704, 1999.
80. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of RA. *Arthritis Care Res* 64:625–639, 2012.
81. Singh JA: 2015 update of the 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2016. In Press.

82. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73:492–509, 2014.
83. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2004;34:465-83.
84. O'Dell JR, Haire CE, Erickson N. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1287-91.
85. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 44:2235–2241, 2001.
86. Tavares RV. Magnetic resonance and radiography in rheumatoid arthritis: intermodality comparisons of erosion detection 2012.
87. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350:309–318, 1997.
88. Kremer J, Genovese MC, Cannon GW, 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* 137:726–733, 2002.
89. Singh JA: 2015 update of the 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2016. In Press.
90. Labitigan, Monalyn et al. “Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis.” *Arthritis care & research* vol. 66,4 (2014): 600-7.
91. Azevedo S, Santos-Faria D, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa Neves J, Peixoto D, Tavares-Costa J. Obesity, metabolic syndrome and other comorbidities in RA and PsA: influence on disease activity and quality of life. *Acta Reumatol Port.* 2019 Oct-Dec;44(4):322-324.

92. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, et al: Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:71, 2013.
93. Hotamisligil, G.S., Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 2017. 542(7640): p. 177-185.
94. Tam, L.-S., et al., Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology*, 2008. 47(5): p. 718-723.
95. Vidal C, Barnetche T, Morel J, Combe B, Daien C (2015) Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 42(12):2261–2269.
96. Ellerby N, Mattey DL, Packham J, Dawes P, Hider SL (2014) Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73(11):e74.
97. Pi H, Zhou H, Jin H, Ning Y, Wang Y. Abnormal glucose metabolism in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9670434.
98. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286–92.
99. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(9):2765–2775.
100. Hassan, S., et al., Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in rheumatic diseases: an analytical cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 2016. 18(1): p. 261.
101. Min, H.K., et al., Four-year follow-up of atherogenicity in rheumatoid arthritis patients: from the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *Clinical Rheumatology*, 2021. 40(8): p. 3105-3113.
102. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul;18(7):679-690.
103. Krüger, K., Nüßlein, H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 78, 221–227 (2019).

104. Patsalos, O., et al., Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. 11(481).
105. Wu, M.Y., et al., Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020. 82(1): p. 101-109.
106. Brown, R.A., Spina, D., Butt, S. et al. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 31, 455–461 (2012).
107. Hassan, S., et al., Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in rheumatic diseases: an analytical cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 2016. 18(1): p. 261.
108. Min, H.K., et al., Four-year follow-up of atherogenicity in rheumatoid arthritis patients: from the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *Clinical Rheumatology*, 2021. 40(8): p. 3105-3113.
109. Solomon, D.H., et al., Association Between Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Diabetes Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *JAMA*, 2011. 305(24): p. 2525-2531.
110. Chen, H.H., et al., Association between use of disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis/psoriatic arthritis: a nationwide, population-based cohort study of 84,989 patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2017. 13: p. 583-592.
111. Low ASL, Symmons DPM, Lunt M on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) and the BSRBR Control Centre Consortium, et al Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:654-660.
112. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson L; ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 18;16(3):R127.

113. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Patorno E, Desai RJ, Kim SC. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 24;7(3):e007393.
114. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, Schneeweiss S. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Dec;48(3):399-405.
115. TEMD Obezite, L.M., Hipertansiyon Çalışma Grubu, TEMD DİSLİPİDEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 9 ed, ed. F. BAYRAM. 2021, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 159.
116. Abderrahman, H.A., I.M. Al-Abdallat, and A.K. Idhair, Age threshold for proper definition of premature coronary artery disease in males. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 2018. 58: p. 45-49.
117. Fihn, S.D., et al., 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012. 60(24): p. e44-e164.
118. Group, K.D.I.G.O.K.C.W., KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*, 2013. 3(1): p. 1-150.
119. Group, K.D.I.G.O.K.C.W., KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*, 2013. 3(1): p. 1-150.
120. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2019. 41(1): p. 111-188.

121. Gupta, S., et al., Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2021. 41(2): p. 275-284.
122. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) obesity and overweight prevalence 1980–2015.
123. TEMD Obezite, L.M., Hipertansiyon Çalışma Grubu, OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 8 ed. 2019, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
124. Withrow D, Alter DA (2011) The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 12(2):131–141.
125. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083–1096 (2009).
126. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C (2017) Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 69(2):157–165.
127. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I, Group BS (2013) Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res* 65(1):78–87.
128. Højgaard, P., et al., The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology*, 2016. 55(12): p. 2191-2199.
129. Lupoli, R., Pizzicato, P., Scalera, A., Ambrosino, P., Amato, M., Peluso (2016). Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 297.
130. Eder, L., et al., Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. 74(5): p. 813-817.
131. Di Minno, M.N., et al., Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73(6): p. 1157-62.

132. Lespessailles, E., et al., Consequences of bariatric surgery on outcomes in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2019. 21(1): p. 83.
133. Moroni, L., Farina, N. & Dagna, L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 39, 1039–1047 (2020).
134. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133.
135. Wesley A, Bengtsson C, Elkan A-C, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S, et al. Association between body mass index and ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1).
136. Zheng, Y., Ley, S. & Hu, F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14, 88–98 (2018).
137. Federation, I.D. *IDF Diabetes Atlas*. 2021 [cited 2021; 10:[Available from: <https://www.diabetesatlas.org>].
138. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F. Türkiye’de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018 Oct;46(7):546-555.
139. Batko, B., Urbański, K., Świerkot, J. et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 38, 2473–2481 (2019).
140. Federation, I.D. *IDF Diabetes Atlas*. 2021 [cited 2021; 10:[Available from: <https://www.diabetesatlas.org>].
141. Onat, A., et al., Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2006. 6(4): p. 314-21.
142. Solomon, D.H., et al., Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010. 69(12): p. 2114-2117.
143. Dubreuil, M., et al., Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(2): p. 346-52.

144. Deodhar, A., et al., The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2016. 35(12): p. 3045-3052.
145. Gisondi, P., et al., Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. 22(3): p. 341-4.
146. Gupta-Ganguli, M., et al., Does Therapy With Anti-TNF- α Improve Glucose Tolerance and Control in Patients With Type 2 Diabetes? *Diabetes Care*, 2011. 34(7): p. e121-121.
147. Da Silva, B.S., et al., Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*, 2010. 38(5): p. 567-9.
148. Wu, J.J., et al., No association between TNF inhibitor and methotrexate therapy versus methotrexate in changes in hemoglobin A1C and fasting glucose among psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis patients. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2015. 14(2): p. 159-166.
149. Otsuka, Y., et al., Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One*, 2018. 13(4): p. e0196368.
150. Di Minno, M.N., et al., Lipid profile changes in patients with rheumatic diseases receiving a treatment with TNF- α blockers: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Med*, 2014. 46(2): p. 73-83.
151. Semb, A.G., et al., Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(2): p. 324-9.
152. McCarey, D.W., et al., Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2004. 363(9426): p. 2015-2021.
153. Cometi, L., et al., Effect of Dysmetabolisms and Comorbidities on the Efficacy and Safety of Biological Therapy in Chronic Inflammatory Joint Diseases. *J Clin Med*, 2020. 9(5).

154. Agca, R., et al., EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(1): p. 17-28.
155. Kurumu, S.G., SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ. 2013, Resmî Gazete: Ankara.
156. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69 (pg. 325-31).
157. Arts EEA, Popa CD, Den Broeder AA, et al Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:674-680.
158. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):722-7.
159. Crowson, C. S., Matteson, E. L., Roger, V. L., Therneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2012). Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *The American journal of cardiology*, 110(3), 420–424.
160. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737-45.
161. Castro AM, Carmona-Fernandes D, Rodrigues AM, Pedro LM, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Incidence and predictors of cardiovascular events in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2016 Jul-Sep;41(3):213-219.
162. Amin, A.P., et al., The effect of ethnicity on the relationship between premature coronary artery disease and traditional cardiac risk factors among uninsured young adults. *Prev Cardiol*, 2009. 12(3): p. 128-35.

163. Mohammad, A.M., H.I. Jehangeer, and S.K. Shaikhow, Prevalence and risk factors of premature coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography in Kurdistan, Iraq. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015. 15: p. 155.
164. McGill, H.C., Jr., et al., Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*, 2000. 102(4): p. 374-9.
165. Tokgözoğlu, L., et al., [EUROASPIRE-IV: European Society of Cardiology study of lifestyle, risk factors, and treatment approaches in patients with coronary artery disease: Data from Turkey]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017. 45(2): p. 134-144.
166. Shah, N., et al., Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ*, 2016. 25(10): p. 955-60.
167. Wilmot, K.A., et al., Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011. *Circulation*, 2015. 132(11): p. 997-1002.
168. Benjamin, E.J., et al., Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2019. 139(10): p. e56-e528.
169. Unal B., E.G., Horasan Dinç G., Kalaça S., Sözmen K., TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI. Vol. 909. 2013, Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı. 353.
170. Lai, E.C.-C., et al., Premature coronary artery disease in patients with immune-mediated inflammatory disease: a population-based study. *RMD open*, 2022. 8(1): p. e001993.
171. Mahtta, D., et al., Autoimmune Rheumatic Diseases and Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Analysis From the VITAL Registry. *The American Journal of Medicine*, 2020. 133(12): p. 1424-1432.e1.
172. Solomon, D.H., et al., Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*, 2015. 67(6): p. 1449-55.
173. Roman, M.J., et al., Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2006. 144(4): p. 249-56.
174. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, Bayat S, Cavallaro A, Hueber AJ, Lell M, Schett G, Manger B. Prevalence of monosodium urate deposits in a population

- of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):663-8.
175. Nada, D., Gaber, R., Mahmoud, A. S., Elkhoully, R., & Alashkar, D. (2021). Hyperuricemia Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Is It an Association or an Inflammatory Marker? A Cross-Sectional Observational Study. *Open access rheumatology: research and reviews*, 13, 305–314.
 176. Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1977;85(1):198–208.
 177. Chiou, A., England, B. R., Sayles, H., Thiele, G. M., Duryee, M. J., Baker, J. F., Singh, N., Cannon, G. W., Kerr, G. S., Reimold, A., Gaffo, A., & Mikuls, T. R. (2020). Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations With Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):950-958.
 178. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of Gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679–687.
 179. Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation*. 2002;9:161–175.
 180. Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003;24:512–517.
 181. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27:967–978.
 182. Meriem, L., Hammou, O., Hamida, A., & Linda, I. (2019). AB0339 HYPERURICEMIA AMONG A MOROCCAN POPULATION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.
 183. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham heart study. *Annals of Internal Medicine.* 1999;131(1):7–13.

184. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: Mendelian randomization analysis of two large cohorts. *British Medical Journal*. 2013;347, article f4262f4262.
185. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759–766.
186. Tang, L.S.Y., et al., Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*, 2018. 319(17): p. 1802-1813.
187. Chen, C.J. and H.I. Yang, Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 2011. 26(4): p. 628-638.
188. Schweitzer, A., et al., Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*, 2015. 386(10003): p. 1546-1555.
189. Gurol, E., et al., Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol*, 2006. 21(4): p. 299-305.
190. Özkan, H., Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018. 8(1): p. 73-74.
191. Mok, C.C., Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2018. 32(6): p. 767-780.
192. Schillie, S., et al., Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*, 2018. 67(1): p. 1-31.
193. Terrault, N.A., et al., Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018. 67(4): p. 1560-1599.
194. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2017. 67(2): p. 370-398.
195. Sarin, S.K., et al., Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International*, 2016. 10(1): p. 1-98.

196. Reddy, K.R., et al., American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*, 2015. 148(1): p. 215-219.
197. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, Yang SS. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1719-25.
198. Mittal T., Rathi M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int. J. Rheum. Dis*. 2014;17:834–844.
199. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A., Breedveld F.C., Eulderink F., Cats A. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann. Rheum. Dis*. 1987;46:658–663.
200. Saisho K., Yoshikawa N., Sugata K., Hamada H., Tohma S. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: the NinJa 2012 study in Japan. *Mod. Rheumatol*. 2016;26:331–335.
201. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide [Kidney involvement in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo*. 2003;55(2):76-85. Italian.
202. Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, Popova EN, Gurova DV, Novikov PI, Milovanova LY, Moiseev SV. [Clinicopathological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh*. 2020 Jun 5;92(5):55-60. Russian.
203. Oweis, A. O., Alawneh, K. M., Alshelleh, S. A., Alnaimat, F., Alawneh, D., & Zahran, D. J. (2020). Renal dysfunction among rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 60, 280–284.
204. Atzeni F, Muto P, Rodríguez-Carrio J, Masala IF. Frequency of Renal Function Parameter Abnormalities in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: Real-World Evidence from Clinical Practice. *J Clin Med*. 2022 Feb 16;11(4):1029.
205. Kapoor T., Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am*. 2018;44:571–584.

206. Ponticelli C., Doria A., Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: The spectrum is changing (part 2. Arthritides) *J. Nephrol.* 2020;34:1081–1090.
207. Burry HC. Reduced glomerular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31:65–68.
208. Nordin H, Pedersen LM. [Kidney function problems in rheumatoid arthritis] *Ugeskr Laeger.* 1996;158:3137–3140.
209. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:488–494.
210. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67:1739–1742.
211. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, Nakagawa T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F1105–F1110.
212. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, Sanchez-Lozada LG, Gersch M, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Acosta JH. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1909–1919.
213. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis.
214. Ballegaard, C., et al., Impact of comorbidities on tumor necrosis factor inhibitor therapy in psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis care & research*, 2018. 70(4): p. 592-599.
215. Fernández-Carballido, C., et al., Impact of Comorbidity on Physical Function in Patients With Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Attending Rheumatology Clinics: Results From a Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020. 72(6): p. 822-828.
216. Armagan, B., et al., Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single

- center real life results. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(13): p. e9930.
217. England, B.R., et al., Influence of Multimorbidity on New Treatment Initiation and Achieving Target Disease Activity Thresholds in Active Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study Using the Rheumatology Informatics System for Effectiveness (RISE) Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021.
218. Cook, M. J., Diffin, J., Scirè, C. A., Lunt, M., MacGregor, A. J., Symmons, D. P., & Verstappen, S. M. (2016). Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(9), 1601–1609.
219. Chimenti, M.S., et al., A 2-year observational study on treatment targets in psoriatic arthritis patients treated with TNF inhibitors. *Clin Rheumatol*, 2017. 36(10): p. 2253-2260.

8. EKLER

Ek.1: HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığımız günlük aktivitelerinizi ile ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz

	Rahatça yapabiliyorum	Biraz zorlanarak yapabiliyorum	Çok zor yapabiliyorum	Hiç yapamıyorum
GİYİNME				
Ayakkabı bağlama, düğme ilikleme dahil kendiniz giyinebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	0	1	2	3
DOĞRULMA				
Düz bir sandalyeden kalabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
YEMEK YEME				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Dolu bir bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
YÜRÜME				
Dışarıda düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
HİJYEN				
Kendiniz yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
UZANMA				
Başınızın üzerindeki 2,5kg'lık bir nesneye (örn. Şeker torbası) uzanıp, aşağı indirebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	0	1	2	3
KAVRAMA				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Daha önceden açılmış kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Musluk açıp kapatabiliyor musunuz?	0	1	2	3
GÜNLÜK İŞLER				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3
HAQ-DI: Toplam Puan /Toplam Cevaplanan Soru				
Sayısı				

Ek.2: Turnitin Makbuzu ve Ekran Görüntüsü**Digital Receipt**

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Ömer Denizhan Tatar
Assignment title: Tez
Submission title: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Romatoloji Polikliniğinin...
File name: RA_Hastalarının_Komorbid_Durumları_tez_metni_10461399.docx
File size: 1.96M
Page count: 105
Word count: 17,338
Character count: 111,888
Submission date: 01-May-2022 03:51AM (UTC+0900)
Submission ID: 1824794613



ÖMER DENİZHAN TATAR

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	temd.org.tr Internet Source	1%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	1%
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	1%
4	dspace.trakya.edu.tr Internet Source	<1%
5	docplayer.biz.tr Internet Source	<1%
6	www.acarindex.com Internet Source	<1%
7	ejfm.trakya.edu.tr Internet Source	<1%
8	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet Source	<1%
9	Submitted to Hacettepe University Student Paper	<1%