



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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE TAKİPLİ
TEDAVİSİ ZOR ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ
KESİTSEL RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Asena EKEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2024



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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE TAKİPLİ
TEDAVİSİ ZOR ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ
KESİTSEL RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Asena EKEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Levent KILIÇ

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, her zaman hoşgorlu ve sabırlı olan tez danışmanım, Doç. Dr. Levent Kılıç'a;

Tezimde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Gizem Ayan'a

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocalarım ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum tm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Hep yanımda olan canım annem Jale Eken, babam Ahmet Eken ve kardeşim Göktuğ Eken'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Asena Eken

Ankara, 2024

ÖZET

Eken A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Takipli Tedavisi Zor Romatoid Artrit Hastalarının Kesitsel Retrospektif İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2024. Romatoid artrit (RA), ilerleyici eklem hasarı ve eklem dışı belirtilerle karakterize, kronik bir romatizmal hastalıktır. Günümüzde mevcut birçok tedavi seçeneğine rağmen bazı hastalarda remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi sağlanamaz. Bu hastalar için 2021 yılında EULAR tarafından *Difficult to Treat RA (D2T-RA)* tanımı oluşturulmuştur. Bu çalışma merkezimizde b/tsDMARD kullanan RA hastalarında D2T-RA sıklığını ve b/tsDMARD başlangıcı sırasında D2T RA'yı öngördürecek risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya 1 Nisan 2023- 30 Kasım 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran b/tsDMARD kullanan RA hastaları dahil edildi. Elektronik sistemdeki laboratuvar, muayene notları, ilaç bilgileri, demografik özellikler incelendi. Hastalar kriterlere göre D2T olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında çalışma viziti ve b/tsDMARD tedavisi başlangıcı sırasındaki özellikleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 487 RA hastasının 181 (%37,1) 'inin D2T-RA kriterlerini sağlıyordu. b/tsDMARD öncesi kullanılan tedavilerde farklılık gözlenmedi. D2T-RA hastalarında olmayanlara kıyasla hipertansiyon (% 48,6 vs. % 30,4 ; $p < 0,001$) ve koroner arter hastalığı (%11 vs. %3,9 ; $p = 0,017$) daha sıklı. Hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasında ortalama VKİ değeri D2T-RA hastalarında diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti bulundu (29,8 kg/m² vs.28,6 kg/m²; $p = 0,02$). b/tsDMARD başlanması sırasında DAS28-ESH değerleri, D2T-RA hastalarında olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde b/tsDMARD başlangıcındaki HAQ puanı ≥ 1 olmasının D2T-RA için bir faktör olduğu görüldü (OR 2,08 (1,17-3,69) $p = 0,012$). D2T-RA olmayı öngördüren faktörlerin önceden bilinmesi bu hastaların prognozuna katkı sağlayabilir. Ancak bu risk faktörlerinin ne olduğunu söylemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, D2T, Tedavisi zor romatoid artrit

ABSTRACT

Eken A. Cross-sectional Retrospective Study Of Difficult-To-Treat Rheumatoid Arthritis Patients Followed Up at Hacettepe University Hospital. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Residency Thesis, Ankara, 2024. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic rheumatic disease characterised by progressive joint damage and extra-articular symptoms. Despite the numerous treatment options currently available, remission or low disease activity cannot be achieved in some patients. For these patients, the European League Against Rheumatism (EULAR) established the definition of Difficult to Treat RA (D2T-RA) in 2021. The objective of this study was to determine the frequency of D2T-RA in RA patients using b/tsDMARD in our centre and to identify the risk factors predicting D2T RA at the time of b/tsDMARD initiation. The study included RA patients using b/tsDMARD who applied to the outpatient clinic of Hacettepe University Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology between 1 April 2023 and 30 November 2023. The electronic system was used to analyse laboratory, examination notes, medication information and demographic characteristics. Patients were divided into two groups as patients with and without D2T according to the criteria. The characteristics of the patients at the time of the study visit and at the start of b/tsDMARD treatment were compared between the two groups. Of the 487 RA patients included in the study, 181 (37.1%) fulfilled the D2T-RA criteria. There was no difference in the treatments used before b/tsDMARD initiation. Hypertension (48.6% vs. 30.4%; $p < 0.001$) and coronary artery disease (11% vs. 3.9%; $p = 0.017$) were more common in patients with D2T-RA compared to those without. The mean BMI at the time of b/tsDMARD initiation was significantly higher in D2T-RA patients than in non-D2T-RA patients (29.8 kg/m² vs. 28.6 kg/m²; $p = 0.02$). Furthermore, the DAS28-ESR values at the time of b/tsDMARD initiation were significantly higher in D2T-RA patients than in non-D2T-RA patients. In univariate and multivariate analyses, a HAQ score ≥ 1 at b/tsDMARD initiation was identified as a factor for D2T-RA (OR 2.08 (1.17-3.69), $p = 0.012$). Despite the availability of new, improved treatment options for rheumatoid arthritis (RA), many patients still do not achieve remission or low disease activity. The identification of patients with D2T-RA and associated factors will facilitate the management of these patients. Further studies on this subject are required.

Key words: Rheumatoid arthritis, D2T, Difficult to Treat rheumatoid arthritis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Romatoid Artrit.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Otoantikörler	5
2.1.3.2. Genetik	5
2.1.3.3. Epigenetik	6
2.1.3.4. Cinsiyet	6
2.1.3.5. Çevresel ve Davranışsal Faktörler	7
2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.5. Klinik Prezantasyon.....	9
2.1.5.1. Eklem Bulguları	9
2.1.5.2. Eklem Dışı Tutulum.....	9
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.7. Hastalık Seyri	12
2.1.8. Hedefe Yönelik Tedavi ‘Treat to Target Stratejisi ‘ T2T.....	13
2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	13
2.1.9.1. CDAI ve SDAI Skorları	13
2.1.9.2. DAS28 skoru	14
2.1.9.3. Boolean Remisyon Kriterleri	14
2.1.9.4. Hastanın Kabul Edebileceği Semptom Durumu (<i>Patient Acceptable Symptom State (PASS)</i>).....	14
2.1.10. Fırsat Penceresi (<i>Window of opportunity</i>).....	15

2.1.11. Tedavi	15
2.1.12. Refrakter Hastalık.....	17
2.1.13. ‘ Tedavisi Zor ‘ RA (<i>Difficult to treat RA</i> , D2T-RA)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	22
3.2. Etik Kurul Bilgisi.....	22
3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Kullanılması	23
3.4. Tedavisi Zor Romatoid Artrit Hastalarının Belirlenmesi	24
3.5. İstatistiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.....	26
4.2. Hastaların Genel Demografik, Laboratuar ve Klinik Özellikleri	26
4.2. Dahil Edilen Hastaların Üç D2T Kriterini Karşılama Durumu	28
4.2.1. Farklı Etki Mekanizmalı ≥ 2 b/tsDMARD'ların Başarısızlığı Olan Hastalar	29
4.2.2. Aktif Hastalık Düşündüren Bulgulara Göre Hastaların Özellikleri	29
4.2.2.1. D2T Hastalarda Hastalık Aktivitesi Nedenleri	30
4.2.3. Doktor ve/veya Hastanın Semptom Yönetiminde Sorunlu Olduğunu Düşünen Hastaların Yönetimi.....	30
4.3. Hastaların Karşıladıkları D2T Kriteri Sayısına Göre Karşılaştırılması.....	31
4.4. DAS28-ESR’ye Göre Hastalık Aktivasyonuna Göre Hastaların Karşılaştırılması	32
4.5. D2T Hastaların Kullandığı b/tsDMARD Grubu.....	33
4.6. RA Hastalarının b/ts DMARD Başlangıcındaki Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
4.7. Hastaların Değerlendirme/Çalışma Vizitindeki Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
4.8. Başlangıç b/ts DMARD Tedavisi Sonrası 3. ay ve 12. ay DAS28 ve HAQ Skorları Değişimi.....	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACarPA	: Anti-karbamillenmiş protein antikorları
ACPA	: Anti-citrullinated-protein antibody
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
bDMARD	: Biyolojik DMARD
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CDAI	: Clinical Disease Activity Index
CRP	: C-Reaktif Protein
CTLA-4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
D2T	: Difficult to Treat
DAS-28	: Disease Activity Score
DM	: Diabetes Mellitus
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatologic Drugs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: The European Alliance of Associations For Rheumatology
GA	: Güven Aralığı
GD	: Global Değerlendirme
HAQ-DI	: Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HGD	: Hasta global değerlendirme
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HLA-DRB1	: HLA D ile ilişkili B1 geni
HT	: Hipertansiyon
ICD-10	: International Classification of Disease-10
Ig	: Immunoglobulin
IL	: İnterlökin
JAKi	: Janus Kinaz inhibitörü

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
ksDMARD	: Konvansiyonel DMARD
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MACE	: Majör kardiyovasküler olay
MDA	: Minimal Disease Activity
mg/dl	: Miligram/Desilitre
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MI	: Miyokard Infarktusu
MKF	: Metakarpofalangeal eklem
MS	: Milattan Sonra
PADI	: Peptidil Arjinin Deiminaz
PTPN22 RA	: Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 Romatoid Artrit
RANKL	: Nükleer faktör- κ B ligandının reseptör aktivatörü
RF	: Romatoid Faktör
SDAI	: Simple Disease Activity Index
SE	: Shared epitope
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SVO	: Serebrovasküler Olay
T2T	: Treat to target
Th	: T helper cells
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNF-a	: Tumor Necrosis Factor-alfa
TNF-I	: Tümör Nekrozis Faktör İnhibitörü
tsDMARD	: Targeted Synthetic DMARD
US	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaları Gösteren Akış Şeması	22
Şekil 4.1. Hastaların D2T kriterlerini Karşılama Durumu	29
Şekil 4.2. D2T hastalarda ikinci kriteri sağlama nedenleri (n=181)	30
Şekil 4.3. D2T Hastaların Birinci ve İkinci Sırada Kullandıkları b/tsDMARD Grupları	33

TABLOLAR

Tablo 2.1. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri	11
Tablo 2.2. EULAR tarafından önerilen RA gelişim fazları terminolojisi	12
Tablo 2.3. Romatoid artritte Hastalık Aktivite Skorları	14
Tablo 2.4. Romatoid Artrit Tedavisinde Güncel DMARD'lar	16
Tablo 4.1. RA Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri	27
Tablo 4.2. Hastaların Karşıladıkları D2T Kriteri Sayısına Göre Karşılaştırılması	31
Tablo 4.3. Hastaların DAS28-ESR'ye Göre Aktivite Durumları ve D2T RA Olmaya Göre Karşılaştırılması	32
Tablo 4.4. RA hastalarının b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki özellikleri	35
Tablo 4.5. D2T Hastalar ve Diğerlerinin Değerlendirme Vizitindeki Özellikleri	37
Tablo 4.6. RA Hastalarının b/ts DMARD Tedavisi Sonrası 3. ay ve 12. aydaki DAS28-ESR ve HAQ Skorlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 4.7. b/tsDMARD Tedavileri Başlangıcında D2T RA'yı Predikte Eden Faktörler (Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları)	39
Tablo 4.8. Hastaların Çalışma Viziti ve Takip Vizitlerindeki D2T Olma Durumu	40

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), ilerleyici eklem hasarı ve kalıcı sakatlığa yol açabilen, kronik, sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (1). Multifaktöriyel bir hastalık olup, ilerlemesi ve şiddeti hem çevresel hem de genetik faktörlere bağlıdır (2).

Romatoid artrit tedavisi için kullanılan immünsüpresif ilaçlar hastalık seyrini değiştireci (modifiye edici) antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) olarak adlandırılır. Günümüzde DMARD'lar metotreksat, leflunomid gibi konvansiyonel sentetik DMARD'lar (ksDMARD'lar), tümör nekrozis faktör inhibitörleri (TNF-i) ve diğer sitokin inhibitörlerini içeren biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) ve hücre içi sinyal yollarını temel olarak hedefleyen hedefe yönelik sentetik (tsDMARD'lar) olarak sınıflandırılmaktadır (3). RA'daki mevcut DMARD tedavilerinin amacı, inflamasyonun tamamen ortadan kaldırılması ve hastalığın tam kontrolü, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır (4). Tedavi kararları ve tercihleri hastalık aktivitesi dışında, yapısal hasarın ilerleme hızı, ekstra-artiküler tutulumların varlığı, ilaç yan etkileri, eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı gibi diğer hastalık/hasta ilişkili diğer faktörlere de bağlıdır. RA hastaları tipik olarak başlangıçta ksDMARD'lar ve bunların kombinasyonları ile tedavi edilir. Daha sonraki basamaklarda bDMARD'lar, tsDMARD'lar ve/veya bunların ksDMARD'lar ile kombinasyonları ile tedavi edilir (5). Glukokortikoidler DMARD tedavilerinin etkisi ortaya çıkıncaya kadar köprü tedavisi olarak veya alevlenmeler sırasında kısa süreli ve düşük dozlarda kullanılır.

Güncel tedavi seçenekleri olarak önerilen ksDMARD'lar metotreksat, leflunomid, sülfasalazin; bDMARD'lar TNF-'leri (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab), abatasept, rituksimab, tosilizumab, sarilumab ve tsDMARD'lar tofasitinib, barisitininib, filgotininib ve upadasitinib gibi janus kinaz inhibitörleridir (6).

Çok sayıda tedavi seçeneklerine rağmen hastaların önemli bir kısmında tedavi hedefleri olan “remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi” sağlanamaz. Bu grup hastaları tanımlamada önceki yıllarda refrakter RA terimi tercih edilmiştir (7, 8).

Tahmini prevalansı %5 -20 arasında değişen bu hasta grubuyla ilgili ortak bir terminoloji kullanılması, bu hastaların tanınarak tedavisinde yardımcı olabilecek önerilerin de oluşturulması için 2021 yılında Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (*European Alliance of Associations for Rheumatology /EULAR*) tarafından “Tedavisi zor RA (Difficult to Treat RA (D2T-RA)) tanımı geliştirilmiş ve kriterleri belirlenmiştir (9).

Bu kriterler:

1) ksDMARD tedavileri başarısız olduktan sonra (kontraendikasyon olmadığı sürece), ≥ 2 bDMARD / tsDMARD (farklı etki mekanizmalarına sahip) başarısızlığı

+

2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- a) En azından orta düzeyde hastalık aktivitesi
- b) Aktif hastalığı düşündüren belirti ve/veya semptomlar
- c) Glukokortikoid tedavisini azaltamama (7,5 mg prednizolon eşdeğerinin altı)
- d) Hızlı radyografik ilerleme
- e) Yaşam kalitesinde azalmaya neden olan RA semptomları

+

3) Belirti ve/veya semptomların yönetiminin, romatolog ve/veya hasta tarafınından sorun oluşturmasıdır.

Tanı için üç kriterin de sağlanması gerekir.

D2T-RA yeni bir terim olduğu için bu konudaki klinik çalışmalar görece azdır. Bu tanımlama sonrası D2T-RA hastalarının sıklığının belirlenmesi için Japonya (10-12), İspanya (13) ve Fransa’da (14) gerçek yaşam verilerine dayalı kohort çalışmaları yapılmıştır.

Bu çalışmada merkezimizde b/tsDMARD kullanan RA hastalarında D2T-RA sıklığını ve bu hastaların özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki özelliklerini karşılaştırılarak, D2T-RA'yı ngrdrebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. D2T-RA hastalarının, izlemde tedavi yönetimleri ve hastalık aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tek merkezli, retrospektif kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit, artiküler sinovyal membranın inflamasyonu ve hiperplazi ile karakterize, tercihen el/ayak küçük eklemlerini etkileyen kronik, inflamatuvar, sistemik, otoimmün bir hastalıktır (15). Eklem tutulumu dışında akciğer, deri, göz ve diğer organlarda da tutulum gösterebilir. Genetik yatkınlık, çeşitli çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kombinasyonundan kaynaklanan "multifaktöriyel" bir hastalıktır. RA'daki eklem ve sistemik tutulum, uzun dönemde sakatlık ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilir (16). Dünya çapında incelenen 291 hastalık arasında RA, küresel engelliliğe en fazla katkıda bulunan hastalıklar arasında 42. sıradadır (17) .

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Hipokrat tarafından genellikle 35 yaş civarında ortaya çıkan bir artrit olarak tanımlamıştır (18). Galen, 'romatizma' terimini ilk kez MS 2. yüzyılda eklemlere sıvı akışını belirtmek için kullanmıştır ; ancak RA olarak ayrı bir durumu tanımlamamıştır (18). RA'nın ilk tıbbi raporunun 1800 yılında Fransız cerrah Augustin Jacob Landre-Beauvais tarafından yapıldığı kabul edilir (19). "Romatoid artrit" terimini ise ilk kez 1890 yılında İngiliz doktor Alfred Garrod kullanmıştır (20).

Romatoid artrit prevalansı dünya çapında oldukça benzer ve yaklaşık %0,5-1,0 arasında değişmektedir. Ancak, Kuzey Amerika Yerlileri gibi bazı nadir popülasyonlarda RA prevalansı çok daha yüksektir (2). Türkiye genel popülasyonu için RA prevalansı; erkeklerde %0,56 , kadınlarda ise %0,89 olarak bildirilmiştir. (21).

Romatoid artrit her yaşta ortaya çıkabilir, ancak görülme sıklığı yaşamın üçüncü ila beşinci dekatı arasında zirveye ulaşır ve hastalık kadınlarda erkeklere göre 2 ila 3 kat daha sıklıdır. Yaşam boyu RA geliştirme riski kadınlarda %3,6 ve erkeklerde %1,7'dir (2).

2.1.3. Etiyoloji

Son yıllarda RA'nın genetik ve epigenetik bileşenlere dayalı olarak ortaya çıktığı, hastalığın ortaya çıkmasında sigara ve mikrobiyom gibi faktörlerinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (22).

2.1.3.1. Otoantikorlar

Romatoid artrit romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikor (ACPA) gibi otoantikorlarla ilişkilidir (23). Son yıllarda RA hastalarında yeni bir otoantikor olarak anti-karbamillenmiş protein antikorları (ACarPA'lar) da gösterilmiştir.(24).

Bu antikorlar, RA klinik semptomları ortaya çıkmadan ortalama 5 yıl önceye kadar hasta serumlarında tespit edilebilmektedir ve klinik semptomlar öncesi sistemik otoimmüitenin varlığı için önemli bir kanıtı temsil etmektedir.

Yapılan çalışmalar RA hastalarının RF ve/veya ACPA varlığına göre seropozitif veya seronegatif RA olarak iki ana alt gruba ayrılabilceğini göstermektedir. RA hastalarının yaklaşık üçte ikisi seropozitifdir, farklı sonuçlar bildiren çalışmalar olsa da seronegatif hastalara göre daha kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir (25-27)

2.1.3.2. Genetik

Genetik faktörler RA gelişimde büyük öneme sahiptir. Seropozitif ve seronegatif RA hastaları arasında anlamlı bir fark olmaksızın, RA'nın kalıtılabilirliği %40-50 arasındadır (28). Tek yumurta ikizlerinde hastalık konkordansı yaklaşık %15' olarak bildirilmiştir (29) .

Dünya çapındaki çeşitli kohortları kullanılarak yapılan kapsamlı tam genom dizilimi çalışmaları, RA ile ilişkili çok sayıda genetik risk bölgesini ortaya çıkarmıştır (3). Bu genetik bölgelerin çoğu düşük risk ile ilişkilidir. Seropozitif RA ile en güçlü ilişki insan lökosit antijeni ((*Human Leucocyte Antigen* (HLA)) bölgesi içindedir. HLA D ile ilişkili B1 geni (HLA-DRB1) hastalıkla bağlantısı en güçlü bölge olarak tanımlamıştır (3). Hastalıkla ilişkili aleller, 'ortak epitop' (*Shared Epitope*; SE) olarak

adlandırılan peptid bağlama oluğundaki ortak amino asit dizilerini paylaşır (30). HLA-DRB1-SE moleküllerini kodlayan aleller RA riskini yaklaşık üç kat artırır (31) (32).

HLA-DR, CD4+ T hücrelerine antijen sunumunda rol oynar ve spesifik artrojenik peptitleri bağlama ve sunma yeteneği sayesinde yatkınlığı artırabilir. RA ilişkili HLA-DR genleri, sitrülasyonla değiştirilmiş peptitleri doğal peptitlerden daha yüksek avidite ile bağlayarak T hücresi aktivasyonunu ve sitokin üretimini indükleyebilir (33). Ayrıca bu HLA molekülleri, daha otoimmün bir repertuvara doğru T hücresi reseptör seçimini etkileyebilir (33) .

Genetik risk faktörleri ACPA pozitif veya negatif hastalar için farklıdır. ACPA pozitif RA'nın HLA-DRB1, HLA-DP, PTPN22, C5-TRAF1 ve TNFAIP3-OLIG3 polimorfizmleri (34-36) ile ilişkili olduğu, ACPA negatif RA'nın HLA-DR3 ve IRF-5 (36, 37) gibi genlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (38) .

2.1.3.3. Epigenetik

Romatoid artrit patogeneğinde genetik faktörler önemli olmakla birlikte, monozygotik ikizlerdeki konkordans oranının yalnızca yaklaşık %15 olması, diğer çevresel faktörlerin de önemini vurgulamaktadır (39). İkiz çalışmaları, genler ve çevre arasındaki etkileşimlere aracılık eden epigenetik faktörlerin önemine dikkat çekmiştir (40, 41). Epigenetik; beslenme davranışları, toksik maddeler ve diğer çevresel faktörlerin gen dizilişini etkilemeden gen ifadesini etkilemesine yönelik moleküler süreçtir (42). Epigenetik gen düzenlemesinin ana mekanizmaları, kromatin mimarisini modüle etmede birbirleriyle etkileşime giren ve gen transkripsiyonuna izin veren veya gen susturulmasına yol açan DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur (43). RA'dan etkilenen ve etkilenmeyen ikizler arasında, RNA bozulmasında yer alan bir proteini kodlayan EXOSC1'deki DNA metilasyonu, farklılık göstermiştir (44).

2.1.3.4. Cinsiyet

Kadınlarda RA gelişme olasılığı erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır (45). Kadınlarda görülme sıklığı yaşla artarken, erkeklerde görülme sıklığı üçüncü ila beşinci dekatlar arasında sabit kalır ve daha sonra artar (46). RA'daki bu cinsiyetler arası farklılığın olası nedenleri genetik faktörlerden, hormonal değişikliklere kadar

birçok düzeyde açıklanabilir (47). Gebelikte kadınların %50-70'inde hastalık aktivitesi kendiliğinden iyileşme eğilimi gösterirken, postpartum alevlenme hastaların %40-50'sinde ve sıklıkla ilk ilk dört ay içinde olur. (48).

2.1.3.5. Çevresel ve Davranışsal Faktörler

Romatoid artrit patogenezinde, mukozal yüzeylerde oluşan, dış etkenler ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim önemli rol oynar. Oral mukoza, akciğerler ve gastrointestinal sistem özellikle RA ile ilişkilendirilmiştir bölgelerdir (49).

Çok sayıda vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmalarında, sigara kullanımının RA ile ilişkili en güçlü çevresel faktör olduğu gösterilmiştir (50) (51) (52-54). Sigara dumanındaki etkenlerin, mukozal bölgelerdeki hücrelerdeki proteinleri peptidil arginin deiminazların (PAD) aracılığıyla sitrülinsiyonunun indüksiyonu, amino asit argininin sitrulline translasyon sonrası dönüşümünü tetikleyebilir (55). Özellikle silika gibi diğer iritan maddelerin akciğer maruziyetleri de sigara gibi artmış risk ile ilişkilidir (56).

Periodontal hastalıklar, RA'ya karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir (57). Periodontal hastalıkta, yaygın olarak oral mukozada bulunan *Porphyromonas gingivalis* de benzer şekilde PAD enzimi aracılığıyla sitrülinsiyonu indükleyerek ACPA oluşumunu teşvik edebilir (58). Erken RA'da saptanan gastrointestinal sistemde çoğalan *Prevotella* türlerinin de patogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir (59). Viral enfeksiyonlar ile ilgili veriler genellikle çelişkili olsa da, EBV, parvovirüs B19, kızamıkçık, sitomegalovirüs ve insan T-lenfotropik virüs tip gibi enfeksiyonlarla potansiyel ilişkiler gözlemlenmiştir (60).

Düşük D vitamini ve antioksidan alımı ile yüksek şeker, sodyum, kırmızı et, protein ve demir alımında RA riskinde artış saptanmıştır. Daha fazla balık ve omega-3 yağ asitleri alımının, RA riskinin azalmasıyla bağlantılı olduğu görülmüştür (61-65).

Diğer potansiyel çevresel risk faktörleri arasında alkol alımı, kahve alımı, ve düşük sosyoekonomik durum yer alır; ancak bu diğer faktörlere ilişkin destekleyici kanıtlar zayıftır (66).

2.1.4. Patogenez

Sinovyal hiperplazi, RA'da görülen temel patolojidir ve pannus oluşumuna katkıda bulunan ana faktördür. RA'lı hastalarda sinovyal membran, sinovyal fibroblast proliferasyonu, artan kan/lenfatik damar sistemi ve dolaşımdan immün hücrelerin inflamatuvar akışı nedeniyle hipertrofik hale gelir (67). İnflamasyon bölgesinde bulunan hücreler arasında T ve B hücreleri, plazma hücreleri, plazmablastlar, makrofajlar, dendritik hücreler ve daha nadir mast hücreleri ve Natural killer (NK) doğal öldürücü hücreler bulunur. Nötrofiller romatoid sinovyumda seyrek, ancak dokulardan sinovyal sıvıya hızla geçerler (2). Sinovyumda T hücresi birikiminin gözlemlenmesi, bilinmeyen bir antijene karşı T hücrelerine bağımlı bir inflamatuvar reaksiyon hipotezini ortaya çıkarmıştır. Sinovyal hiperplazinin derecesi, eklem kıkırdağını infiltre eden inflamatuvar pannus oluşumu ve kıkırdak erozyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir; osteoklast aktivasyonu ise paralel kemik tahribatına yol açar (68). Birçok yeni ve önemli T hücresi alt kümesi tanımlanmıştır. Bunlardan biri de sinovyal B hücresi kümeleri içinde ve dolaşımda bulunan, diğer fonksiyonların yanı sıra immünooglobulin afinite olgunlaşmasını destekleyen, interlökin-21'in B hücresi üretimini arttıran peripheral yardımcı T hücreleridir (69). Lokal ACPA afinite olgunlaşmasını gösteren somatik mutasyonlarla sinovyal B hücrelerinin oligoklonal genişlemesi de romatoid sinovyumda belirgindir (70). Güncel çalışmalarda sinovyal yüzeyde immünolojik bir bariyer oluşturan ve normal sinovyal zar boyunca protein akışını kısıtlayan CX3CR1+ dokuda yerleşik makrofajlar dahil olmak üzere yeni makrofaj alt grupları tanımlanmıştır (71). RA'lıo hastalardan alınan sinovyal biyopsi örnekleriyle yapılan kapsamlı çalışmalarda, farklılaşması endotel hücreleri tarafından düzenlenen proinflamatuvar işlevlere sahip olanlar da dahil olmak üzere, inflamasyonu teşvik eden yeni fibroblast fenotipinin önemini vurgulamıştır (72). Ayrıca osteoklastların aktivasyonu yoluyla kemik hasarını düzenleyen fibroblastlarda transkripsiyon faktörü ETS1, RANKL (nükleer faktör-κB ligandının reseptör aktivatörü) üretimi bulunur (73). İnsanlarda yapılan daha yeni çalışmalar, romRA'lı hastalarda hastalığın alevlenmesinden hemen önce alınan periferik kanda preinflamatuvar mezenkimal (PRIME) hücreleri saptanmıştır (74).

2.1.5. Klinik Prezantasyon

2.1.5.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit hastalığının başlangıcı genellikle sinsi olup hastalar ağırlıklı olarak el ve ayakların küçük eklemlerinin etkilendiği ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ile başvururlar (75). RA'da eklem ağrısı tipik olarak simetrik ve poliartikülerdir, ancak başlangıçta asimetrik, oligoartiküler (2 ila 4 eklemi kapsayan) veya monoartiküler olabilir (76). RA'da sıklıkla el metakarpofalangeal eklemler (MKF), el ve ayakların proksimal interfalangeal eklemleri ile el bileği, ayak bileği, daha nadir olarak da dirsek, omuz, diz ve kalça eklemlerini tutar (77). Sabah sertliği aktif RA'luların ortak bir özelliğidir; sabah yataktan kalkarken veya bir pozisyonda çok uzun süre kaldıktan sonra oluşan ve hareket ettikçe düzelen eklem hareketlerinde yavaşlama veya zorluk şeklindedir. Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu, aktif inflamatuvar artrit dışında nadiren ortaya çıkar ve eklem iltihabının şiddetini yansıtır.

Fizik muayenede hastaların eklemlerinde şişlik ve/veya etkilenen eklemlerde hassasiyet olur (78). Ağrı veya şişlik nedeniyle hareket kısıtlılığı olabilir (78). Büyük eklem tutulumu, özellikle dizde tespit edilebilir ve eklem efüzyonlarına neden olabilir (78). Yaygın olarak kullanılan bir klinik araç, ağrıyı değerlendirmek için ellerin MKF eklemleri boyunca sıkıştırıldığı bir manevra olan sıkma testidir (78).

2.1.5.2. Eklem Dışı Tutulum

Romatoid artrit eklem dışı bulgular yaygındır, tipik olarak seropozitif, uzun süreli ve daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. RA'lı hastaların yaklaşık yüzde 40'ında görülür, artan morbidite ve erken mortaliteye yol açar (79). Eklemler dışındaki kas-iskelet sistemi (örn. kemik ve kas) ve kas-iskelet sistemi dışı organların (örn. deri, göz, akciğer, kalp, böbrek, kan damarları, tükürük bezleri, merkezi ve periferik sinir sistemleri) ve kemik iliği tutulumu görülebilir.

Klasik romatoid nodüller hastaların yaklaşık %25'inde görülür ve RA'nın en sık görülen eklem dışı özelliğidir (80). RF pozitifliği ile yakından ilişkilidir (81).

Felty sendromu RA'ya spesifik olup ilk olarak Felty ve ark. 1924 yılında artrit, lökopeni ve splenomegaliden oluşan klasik üçlü ile tanımlanmıştır (82). Romatoid

vaskülit, heterojen klinik ve histolojik özelliklerle karakterizedir; hemen hemen her organı, daha sık olarak deriyi ve periferik sinir sistemini tutabilir (83).

RA hastalarında en sık görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Çalışmalar RA hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında miyokard enfarktüsü (MI) riskinin iki kat daha fazla olduğunu ve KV mortalite riskinin %50'ye kadar arttığını bildirmişlerdir (84, 85). Kardiyovasküler hastalıkların dışında perikardit, RA hastalarında en sık görülen kalp tutulumu şeklidir (86).

Solunum sistemi tutulumu RA hastalarının %30-40'ında meydana gelir ve RA'lı hastalarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir (87). Hastaların %20-30'unda, hastalığın eklem semptomlarından önce gelen ilk belirtisi akciğer komplikasyonudur (88). Ancak çoğu hastada RA'daki solunum belirtileri tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar (89).

Bir metanalizde RA'da oküler tutulum prevalansı %18 olarak gösterilmiştir. En sık % 16 oranında kuru göz görülürken bunu % 5 ile glokom izlemektedir (90). Episklerit ve sklerit de RA'nın göz tutulumları arasındadır (91).

2.1.6. Tanı

Romatoid artritte herhangi bir tanı kriteri bulunmamasına rağmen, klinik belirtileri ve serolojik analizleri (otoantikör ve akut faz reaktan düzeyleri) içeren sınıflandırma kriterleri, klinik tanıya yol gösterir (92). RA için mevcut en son sınıflandırma kriterleri, 2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve EULAR işbirliği ile oluşturulan kriterlerdir. RA'da erken tedavinin klinik sonuçları iyileştirdiği, eklem hasarı ve sakatlık artışını azalttığının gösterilmesiyle birlikte, bu son kriterler ile daha önceki 1987 ACR kriterleri ile mümkün olmayan erken dönemdeki hastaların tanımlanması amaçlanmıştır (93).

ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterler setinde; 'tanımlı RA' olarak sınıflandırma, en az bir eklemde sinovit varlığının doğrulanması, sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanının bulunmaması ve toplam puanın 6 veya daha yüksek olması temeline dayanmaktadır. Etkilenen eklemlerin sayısı ve bölgesi, seroloji, akut faz reaktanın yüksekliği ve semptom süresine göre dört farklı alandaki skor toplanarak

puan hesaplanır. Kriterler, başka bir hastalıkla açık bir şekilde açıklanamayan en az bir klinik eklem şişliği ile başvuran bireylerden oluşan bir hedef popülasyon için geliştirilmiştir. Klinik uygulamada tanıyı desteklemek için kriterler bu grup hasta için kullanılmalıdır. Kemik erozyonunun varlığı yapısal hasarın zaten oluştuğunu gösterdiğinden, RA'nın erozyon karakteristiğinin düz radyografilerde belirgin olduğu uygun hastalar, skorum sistemi uygulanmadan RA'lı olarak sınıflandırılır. Yani bu hastaların RA tanısı alabilmesi için aktif olarak şişmiş eklemlere sahip olmaları gerekmez (94).

Tablo 2.1. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri

EKLEMLER (0-5).		SKOR
Tek büyük eklem		0
2-10 büyük eklem		1
1-3 küçük eklem (büyük eklemler dahil değil)		2
4-10 küçük eklem (büyük eklemler dahil değil)		3
10'dan fazla eklem (en az bir tanesi küçük eklem)		5
SEROLOJİ (0-3)		
Hem RF hem AntiCCP negatif		0
RF veya AntiCCP düşük pozitif		2
RF veya AntiCCP kuvvetli pozitif		3
SEMPTOM SÜRESİ (0-1)		
<6 hafta		0
≥ 6 hafta		1
AKUT FAZ REAKTANLARI (0-1)		
Normal CRP ve normal ESH		0
Anormal CRP veya anormal ESH		1
CRP: C-Reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı		

Skor ≥ 6 ise RA olarak sınıflandırılır

2.1.7. Hastalık Seyri

Çoğu hastada RA'nın patogenezi, klinik hastalık aşikar olmadan yıllar önce başlar. Bu nedenle RA'nın, öncelikle genetik faktörlere dayanan, yüksek risk veya duyarlılık aşamasıyla başlayan ve eklem inflamasyonu gelişmeden önce klinik öncesi RA'ya kadar ilerleyen bir süreç olduğu kabul edilir (68). Belirgin klinik artrit gelişmeden önce, artralji ve/veya subklinik inflamasyon ve dolaşımdaki diğer otoantikorların varlığı ile karakterize edilen bir evre görülebilir

Bir hastada RA gelişimi boyunca oluşabilecek altı aşama tanımlanmıştır. Bu aşamalar 'genetik risk faktörleri', 'çevresel risk faktörleri', 'sistemik otoimmünite', 'artritsiz semptomlar', 'undiferansiyel artrit' ve 'RA'dır (95). Ancak bazı evreler her hastada görülmeyebilir (96). Pre RA terimi, RA gelişme riski taşıyan ve gelecekte kriterin karşılanması ile RA tanısı konacak hastalar için kullanılır (93). Risk altındaki henüz klinik artrit olmadığı dönemde, bağışıklık sistemi aktivasyonu, otoantikorların üretimi ve çoğunlukla artralji olmak üzere spesifik olmayan kas-iskelet sistemi belirti ve semptomları görülebilir (97). Dolaşımdaki ACPA'ların, RF gibi diğer antikorların varlığı ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, klinik hastalığın başlangıcından 10 yıl öncesine kadar tespit edilebilir; bu, klinik öncesi dönemde immün aktivasyona işaret eder. ACPA'ların ve aynı zamanda RF'nin varlığı daha agresif bir hastalık seyri ile ilişkilidir ve bu nedenle yalnızca tanısal bir belirteç olarak değil aynı zamanda prognostik bir belirteç olarak da kullanılabilir (98-101).

Tablo 2.2. EULAR tarafından önerilen RA gelişim fazları terminolojisi

Faz	Tanımlayıcı
A	RA için genetik risk faktörleri varlığı
B	RA için çevresel risk faktörleri varlığı
C	Sistemik otoimmünite asosiyel RA
D	Klinik artrit bulgusu olmayan semptomlar (Klinik olarak şüpheli artralji)
E	Sınıflandırılmayan artrit
F	Romatoid artrit

2.1.8. Hedefe Yönelik Tedavi ‘Treat to Target Stratejisi ‘ T2T

Hedefe yönelik tedavi, RA tedavisi için yol gösterici bir prensip olarak oluşturulmuştur ve birkaç farklı unsuru kapsar: i) bir hedefin ve bunu ölçmek için bir yöntemin seçilmesi, ii) hedefin önceden belirlenmiş bir zaman noktasında değerlendirilmesi, iii) hedefe ulaşamadığı takdirde tedavi değiştirme planı ve iv) hasta ve hekim ortak karar almalıdır (102). RA tedavisinde, EULAR tedavi önerilerinde hedefe yönelik tedavi resmi olarak 2010 yılında uygulamaya konulmuştur (103). RA'da hedefe yönelik tedaviye ilişkin 4 genel prensip ve 10 öneri bulunmaktadır. Özellikle DMARD'larla tedaviye başlayan çok erken hastalığı olan hastalar için remisyonun optimum hedef olduğunu ve düşük hastalık aktivitesinin özellikle uzun süredir devam eden hastalar için alternatif ikinci en iyi hedef olduğunu önermektedir (103).

Hastalık aktivitesinin yakından izlenmesi ve tedavinin önceden tanımlanmış hedeflere göre değiştirilmesi, hem TICORA hem de BeSt gibi RA'nın en önemli çalışmalarında gösterildiği gibi daha iyi hastalık kontrolüne, daha az hasara ve sakatlığa yol açmaktadır (104, 105).

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hedefe yönelik tedavi önerilerine uyulabilmesi için rutin vizitler sırasında düzenli RA hastalık aktivitesi değerlendirmeleri yapılmalıdır (106).

RA heterojen bir hastalık olup hastalık aktivitesi için spesifik bir belirteci yoktur. Hastalık şiddetini izlemek için kullanılacak en iyi biyobelirteç, klinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ölçeklerdir (107).

2.1.9.1. CDAI ve SDAI Skorları

Hastalık aktivitesi, Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) veya Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) ile etkili bir şekilde değerlendirilebilir. SDAI ve CDAI remisyonu, ACR ve EULAR indeksine dayalı remisyon tanımlarını oluşturur (108).

Hastalık aktivitesinin hiç olmadığı veya en fazla minimal düzeyde olduğu durumla ilgili olan remisyon, erken RA'da ana hedefdir ve $\leq 2,8$ 'lik bir CDAI skoruna veya $\leq 3,3$ 'lük bir SDAI skoruna karşılık gelir (Tablo 2.1)

2.1.9.2. DAS28 skoru

DAS28 bir diğer hastalık aktivite skorlama sistemidir (109). Değerler farklı sayılarla çarpılarak ağırlıklandırır, bu da şiş eklemlerden daha hassas olanın daha güçlü bir etkisine ve normal aralıklarında bile akut faz reaktanı seviyelerinin skora çok yüksek bir katkısına neden olur (110, 111). Farklı aktivite düzeyleri için belirlenen değerler tabloda verilmiştir. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Romatoid artritte Hastalık Aktivite Skorları

Hastalık aktivitesi	DAS28	CDAI	SDAI
Yüksek	>5,1	>22	>26
Orta	3,2-5,1	10,1-22	11,1-26
Düşük	2,7-3,2	2,9-10	3,4-11
Remisyon	$\leq 2,6$	$\leq 2,8$	$\leq 3,3$

2.1.9.3. Boolean Remisyon Kriterleri

ACR ve EULAR, şişmiş eklem sayısı ≤ 1 , hassas eklem sayısı ≤ 1 , hastanın global değerlendirmesi ≤ 1 cm ve C-reaktif protein (CRP) < 1 mg/dl olmasını içeren Boolean remisyon kriterlerini tanımlamıştır. Aktif inflamasyon olmasa da geçmişteki eklem hasarı veya ikincil değişiklikler nedeniyle, görsel analog skala ile ağrı değerlendirmesi > 1 cm olabileceği için Boolean remisyon kriterleri sıklıkla elde edilememektedir (108).

2.1.9.4. Hastanın Kabul Edebileceği Semptom Durumu (*Patient Acceptable Symptom State (PASS)*)

Hasta Kabul Edilebilir Semptom Durumu (PASS), kavramı öncelikle hastaların kendilerini iyi hissettiklerini düşündükleri genel sağlık durumunu yansıtır

(112). Hastaların hastalık ile ilgili durumlarının kendileri tarafından değerlendirilmesini sağlayan tek sorulu bir araçtır. Ortopedik sorunlar, psöriatik artrit, Sjögren, romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda hastalık durumunu belirlemede kullanılmaktadır (113-117).

2.1.10. Fırsat Penceresi (*Window of opportunity*)

Romatoid artritte bir fırsat penceresinden ilk kez 1992 yılında Dawes ve Symmons bahsetmiştir (118). Fırsat penceresi, biyolojik süreçlerin daha az olgun ve daha geri dönüşümlü bir aşamadayken module edilebilme imkanının olduğu düşünülen, hastalığın erken dönemleridir (119, 120). RA'da çoğunlukla geri döndürülemez olan yapısal değişikliklerin ortaya çıkması genellikle biraz zaman aldığından rasyonel bir varsayımdır (121). Bu pencerenin semptomların başlangıcından itibaren 3 ay ila 2 yıl arasında var olduğu düşünülmektedir (122, 123). Ayrıca klinik olarak aşık artrit hastalığının ilk haftalarında yani erken RA olarak adlandırılan dönemdeki sinovitin hücresel ve sitokin profili, geç hastalık dönemimdekinden farklı özellikler sergilediği gösterilmiştir (124-126). Fırsat penceresindeki yoğun tedavinin kronikleşmeyi önleyebileceği ve tersine çevirebileceği varsayılmaktadır (127, 128). Bu da RA'daki fırsat penceresinin daha erken bir dönemde olabileceğini düşündürmektedir. Fırsat penceresi için kesin bir zaman aralığı yoktur. Burgers LE ve arkadaşları yaptıkları fırsat penceresi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaları derledikleri çalışmada, fırsat penceresi kavramının ilk tanımlandığı 25 yıl öncesinden bu yana zamanlama ve sonuç açısından değiştiğini gözlemlemişlerdir. Bu nedenle fırsat penceresi ile ilgili ciddi radyografik hasarı ve sakatlığı önlemek için hastalık değiştirici tedavi potansiyelinin arttığı tanıdan sonraki ilk 1-2 yılı işaret eden dönem için eski tanım, RA öncesi fazda çok erken tedavi ile biyolojik süreçlerin durdurulabileceğinin varsayıldığı dönem için yeni tanım terminolojisini önermişlerdir (129).

2.1.11. Tedavi

Romatoid artrit yönetimi için çok çeşitli güçlü DMARD tedavileri mevcuttur. Bu DMARD'lar arasında geleneksel küçük moleküllü kimyasal ajanlar, yeni

geliştirilen hedefe yönelik küçük moleküllü janus kinaz inhibitörleri (JAKi), füzyon proteinleri ve terapötik monoklonal antikolar yer alır (130).

EULAR 2023 kılavuzu önerilerine göre medikal tedavi tanı konulduğu anda başlanmalıdır. Tedavinin hasta ve hekimin ortak kararı ile belirlenmesi önerilir. Tedavi hedefi klinik remisyon, bunun mümkün olmadığı hastalarda ise düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır. Tedavi kararları, hastalık aktivitesine, yan etkilere, eşlik eden hastalıklar ve yapısal hasarın ilerlemesi gibi diğer faktörlerine dayalıdır. İzlem aktif hastalıkta daha sık (1-3 ayda bir); stabil hastalık durumunda 6 ayda bir önerilir. Tedavi başladıktan sonra en geç 3 ay içinde düzelme olmazsa veya 6 ay sonra hedefe ulaşılmazsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

2023 itibariyle önerilen tedavi seçenekleri (5) ksDMARD (metotreksat, leflunomid, sülfasalazin); glukokortikoidler; bDMARD'lar [TNF-i (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab), T hücresi kostimülator inhibitörü (abatasept), anti-CD-20 (rituksimab), IL-6 reseptör antagonisti (IL-6-ra (tosilizumab, sarilumab)) ve tsDMARD'lar yani janus kinaz inhibitörleridir (tofasitinib, barisitininib, filgotininib, upadasitinib). (6)

Tablo 2.4. Romatoid Artrit Tedavisinde Güncel DMARD'lar

Sentetik DMARD'lar	Konvansiyonel sentetik DMARDlar (ksDMARD)	Metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorokin
	Hedefe yönelik sentetik DMARDlar (tsDMARD)	Barisitininib, filgotininib, tofasitinib, upadasitinib
Biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar)	Orjinal bDMARD'lar	TNF-i: adalimumab, certolizumab, etanersept, golimumab, infliksimab; IL-6Ri: sarilumab, tosilizumab; Ko-stimulation-inh.: abatasept; anti-B-cell (CD20): rituksimab
	Biyobenzer bDMARD'lar	Güncel olarak adalimumab, etanersept, infliksimab, rituksimab

Güncel kılavuzlar tarafından klinik olarak RA tanısı konan hastalara metotreksat tedavisine başlanması önerilir (6, 15). ACR 2021 kılavuzunda

hidroksiklorokin, RA'lı hastalarda daha iyi tolere edildiği ve daha olumlu bir risk profiline sahip olduğu için bazı durumlarda ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Metotreksatın kontraendike olduğu ya da tolere edilemediği durumda leflunomid ya da sulfasalazin başlanabilir. İlk ksDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamazsa, kötü prognostik faktörlerin mevcut olduğu durumlarda bDMARD eklenmelidir; JAK inhibitörleri de düşünülebilir ancak ilgili risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Kötü prognostik faktörler yoksa başka bir ksDMARD denenebilir. Kötü prognostik faktörler ksDMARD tedavisine rağmen hastalık aktivite düzeyinin orta veya yüksek olarak seyretmesi, yüksek akut faz reaktanı düzeyi, erken erozyon varlığı, yüksek hassas eklem sayısı, özellikle yüksek titrede RF ve/veya ACPA pozitifliği, iki ve üzeri ksDMARD başarısızlığı öyküsüdür. EULAR 2019 önerilerinden farklı olarak JAK inhibitörleri için ayrı bir not eklenmiştir. Bunun nedeni ORAL- Surveillance çalışmasının (131) verilerine göre TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile daha fazla majör kardiyovasküler olay (MACE) ve daha yüksek malignite oranları gözlemlenmesidir. Daha uzun süreli çalışmalarda benzer risk artışı görülmemekle birlikte bu çalışma risk grubundaki hastalar ile (50 yaş üzeri ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip) yapılması açısından önemlidir. Bu nedenle JAKi başlanırken hastanın yaş ver risk faktörlerinin göz önünde bulundurulmasına dikkat çekilmiştir.

Kılavuza (6) göre hastanın kullandığı bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya tsDMARD ile tedavi düşünülmelidir. Bir TNF-i veya IL-6ra tedavisi başarısız olursa, başka bir etki mekanizmasına sahip bir ajana geçilebileceği gibi, aynı mekanizmaya sahip ikinci bir TNF-i veya IL-6-ra- de önerilebilir.

2.1.12. Refrakter Hastalık

Romatoid artrit hastaların yaklaşık %30'unda, metotreksat monoterapi veya düşük doz kortikosteroidlerle kombinasyon ile hastalık kontrolü sağlanamaz. Hastaların %30'unda ise tolere edilemeyen yan etkiler ortaya çıkabilir (132). 1990'ların sonlarında ilk TNF inhibitörlerinin başarısından bu yana b/tsDMARD'lar, remisyon oranları, eklem hasarı/radyografik ilerleme, fonksiyon ve yaşam kalitesi

üzerindeki olumlu etkileriyle RA'daki sonuçların değişmesinde önemli bir rol oynamıştır (8).

RA tedavisinde b/tsDMARD'lar devrim yaratmış olup, ksDMARD'ları tolere edemeyen veya bunlara yanıt vermeyen hastalar için sonuçları iyileştirmiştir (8). Günümüzde terapötik ajanların sayısında belirgin artış olmasına rağmen, bazı RA hastalarının tedavisi klinisyenler için hala zorlu olmaya devam etmektedir (133).

Randomize kontrollü çalışma (RKÇ) verilerinden ekstrapolasyon yapıldığında, yaklaşık %40'ı ilk bDMARD ve diğer %40'ı ikinci bir bDMARD'da başarısız olmakta ve neredeyse %20'si üçüncü bir bDMARD'a ilerlemektedir. TNFi ile tedavi edilen kohortlarda yapısal ilerleme olmadığını gösteren tarihsel çalışmalarla vurgulanan bir nokta olarak, böyle bir çoklu bDMARD kohortunda hastalık ilerlemesi ve etkisi net değildir. Dolayısıyla, refrakter RA hastalığına ilişkin anlayışımız sınırlı kalmaktadır (7).

Danimarka'da ülke çapındaki romatoloji hastalarına ilişkin verilerin toplandığı DANBIO kaydında bulunan ilk biyolojik tedaviye TNFi ile başlanan RA'lı 2.326 hastanın bulunduğu çalışmada ACR kriterlerine göre yüzde yetmiş iyileşme (ACR-70 yanıtı), 6 ay sonunda hastaların %19'unda elde edilmiştir. İleri yaş, eşzamanlı prednizolon tedavisi ve başlangıçta düşük fonksiyonel durum, tedavi yanıtı açısından negative prediktif belirteçler olarak bulunmuştur (134).

2018 yılında Buch tarafından refrakter hastalığın olası nedenlerinin özetlendiği ve refrakter hastalığın gelecekteki değerlendirilmesinde başlangıç yaklaşımına yönelik önerilerin sunulduğu yazı yayımlanmıştır. Tek ve/veya çoklu DMARD'lara refrakter RA'lı bir bireyin değerlendirilmesinde, mutlaka kanıtlanmış inflamasyonun varlığı anlamına gelmesi gerektiği öne sürülmüştür (7).

Novella-Navarro ve arkadaşları tarafından yapılan en az üç bDMARD'a veya farklı etki mekanizmasına sahip iki bDMARD'a yetersiz yanıt veren hastaların multirefrakter olarak tanımlandığı çalışmada 402 hastanın %10'u multi-refrakter olarak sınıflandırılmıştır. Çok değişkenli analizde, erozyonların varlığı, daha genç yaş, daha yüksek başlangıç DAS-28 skoru ve çoğunlukla ilk bDMARD'dan 6 ay sonra

Delta-DAS < 1,2 elde edilmesi (OR 11,12 ; %95 CI 3,34-26,82) bağımsız olarak multi-refrakter hastalıklar olmakla ilişkilendirilmiştir (133).

M. Bécède ve arkadaşları Viyana’da yapılan tek merkezli başka bir çalışmada ise refrakter hastalık toplam 18 ay boyunca biri biyolojik olmak üzere 3 DMARD ile düşük hastalık aktivitesine ya da remisyona ulaşılamaması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada 412 hastanın 70’i refrakter RA şartlarının sağladığı görülmüştür. (135) Refrakter hastalık kadın cinsiyet, genç yaş ve ilk başvuruda daha yüksek CDAI düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi gecikmesinin de diğer hastalardan anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmıştır (135).

BSRBR-RA isimli RA tanısı ile bDMARD tedavisine başlanan yetişkinlerin verilerin toplandığı ulusal kohort ile yapılan çalışmada bDMARD refrakter hastalığın sıklığının ölçülmesi ve bununla ilişkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır. En az üç farklı bDMARD sınıfına maruz kalan hastalar (önceki bDMARD başarısızlığının nedenine bakılmaksızın) 'bDMARD refrakter' olarak sınıflandırılmıştır. 13.502 hastanın 67’si (%6) bDMARD refrakter olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde bDMARD refrakter hastalıkla ilişkili temel faktörler arasında daha yakın zamanda kaydedilen hastalar, kadın cinsiyet , daha genç yaş, daha kısa hastalık süresi, daha yüksek hasta genel değerlendirmesi, daha yüksek Health Assessment Questionnaire (HAQ) Sağlık Değerlendirme Anketi puanı, aktif sigara içenler, obezite ve daha fazla sosyal yoksunluk yer almıştır (8).

2.1.13. ‘ Tedavisi Zor ‘ RA (*Difficult to treat RA, D2T-RA*)

Güncel çok sayıda tedavi seçeneğine rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı bu hastaların tanınarak tedavisinde yardımcı olabilecek önerilerin oluşturulması için EULAR tarafından 2021 yılında D2T-RA terimi oluşturulmuştur. Uzman kişilerin internet üzerinden yaptığı anket soruları ile tanımlanmış ve kriterleri belirlenmiştir. (9)

Bu kriterler:

- 1) Konvansiyonel sentetik DMARD tedavisi başarısız olduktan sonra (kontrendikasyon olmadığı sürece), ≥ 2 biyolojik hastalık DMARD/hedefe yönelik sentetik DMARD (farklı etki mekanizmalarına sahip) başarısızlığı
- 2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - a) En azından orta düzeyde hastalık aktivitesi
 - b) Aktif hastalığı düşündüren belirti ve/veya semptomlar
 - c) Glukokortikoid tedavisini azaltamama (7,5 mg prednizolon eşdeğerinin altı)
 - d) Hızlı radyografik ilerleme
 - e) Yaşam kalitesinde azalmaya neden olan RA semptomları
- 3) Belirti ve/veya semptomların yönetiminin, romatolog ve/veya hasta tarafından sorun oluşturmasıdır.

Tanı için kriterlerin üçünün de sağlanması gerekir.

Tanı kriterlerinde özellikle üçüncü kriterde objektif bir kriter olmaması nedeniyle çalışmalarda D2T hastalar seçilirken farklı kriterler kullanılmıştır. R. Watanebe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki ve/veya daha fazla etki mekanizmasına ait b/tsDMARD kullanmış hastalarda son vizitte DAS28 skoruna göre D2T ayrımı yapılmıştır (10). Bir diğer çalışmada bu kriterlere son kontrole kullanılan steroid dozu D2T hasta seçimi yapılırken dikkate alınmıştır (136). P. David ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada birinci kriterle birlikte $DAS28 \geq 3,2$ olan hastalar ve eklem dışı tutulumu olan hastalar D2T olarak kabul edilmiştir (137). İspanya'da yapılan üç merkezli çalışmada D2T hastalar belirlenirken üçüncü kriter içi hasta ve doktor global değerlendirme kullanılmıştır (138).

D2T-RA heterojen bir gruptur. Tedavi yönetimin zor olmasında inflamatuvar aktivite nedeniyle hastalığın DMARD'lara direnci olabileceği gibi yan etkiler nedeniyle sınırlı ilaç seçenekleri ve/veya DMARD kullanımını veya tedaviye uyumsuzluğu engelleyen komorbiditeler de yer alabilir. Öte yandan, fibromiyalji,

osteoartrit ve hastalıkla başa çıkamama ile ilişkili psikososyal faktörler gibi eşlik eden durumlar, inflamatuvar aktiviteyi taklit edebilen ve dolayısıyla D2T-RA'ya katkıda bulunabilen inflamatuvar olmayan semptomlara (örn. ağrı) neden olabilir(9) .

Kore'de yapılan tek merkezli D2T-RA hastalık sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada 2.321 RA hastasının 271'inin (% 11,7) D2T RA olduğu görülmüştür. Daha düşük yaş (OR = 0,98, $p < 0,001$), daha uzun hastalık süresi (OR = 1,06, $p < 0,001$), daha düşük hasta genel değerlendirmesi (OR = 0,89, $p = 0,045$), daha yüksek SDAI (OR = 1,06, $p = 0,014$) ve RAPID3 (OR = 1,06, $p = 0,002$), daha düşük RF pozitifliği (OR = 0,65, $p = 0,04$) ve daha önce düşük metotreksat (OR = 0,44, $p = 0,008$), sülfasalazin (OR = 0,59, $p = 0,003$) ve leflunomid (OR = 0,67, $p = 0,013$) kullanım öyküsü D2T RA ile ilişkili bulunmuştur (136).

Kyoto Üniversitesinde yapılan retrospektif çalışmada, dahil edilen 672 hastanın 53'ü D2T-RA olduğu görülmüştür. Yüksek RF düzeyleri, yüksek DAS28-ESR ve başlangıçta eşlik eden akciğer hastalığının, D2T RA gelişimini için prediktif olduğu değerlendirilmiştir (10).

Sophie Hecquet ve arkadaşları tarafından Paris'te yapılan tek merkezli çalışmada 320 RA hastasından 76'sı D2T-RA olarak belirlenmiştir. D2TRA hastalarının daha düşük sosyoekonomik düzeye, pozitif romatoid faktöre, interstisyel akciğer hastalığına, daha yüksek DAS28-CRP'ye sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmüştür (14).

İspanya'da 2009'dan 2018'e kadar tanı almış RA'lı hastalar ile yapılan çok merkezli bir çalışmada hastalar Ocak 2021'e kadar takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 631 hastadan 35'inde (%5,87) D2T-RA geliştiği görülmüştür. Tanı anında daha genç olmanın ve özürülük, 28-eklem Hastalık Aktivite Skoru (DAS28) skoru, hassas eklem sayısı ve ağrı skorlarının daha yüksek olmasının D2T ile ilişkili olduğu bulunmuştur (138).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya 1 Nisan 2023- 30 Kasım 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuruda bulunan RA tanısı ile b/tsDMARD kullanan hastalar dahil edilmiştir. Bir yıldan kısa süre b/ts DMARD kullanan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde hasta verilerin kaydedildiği *nucleus* sistemi ve romatoloji bilim dalı biyolojik kayıt sistemi verileri kullanılmıştır. Hasta tanıları, aldıkları ilaçlar ve izlemleri *nucleus* sistemi ve romatoloji bilim dalı biyolojik kayıt sistemi verilerinden incelenmiş ve tanı doğrulaması yapılmıştır. Bu doğrulama sonucunda Akış şeması Şekil 3.1’de görülmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaları Gösteren Akış Şeması

3.2. Etik Kurul Bilgisi

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuruldu. Başvuru 20.09.2022 tarihli toplantıda değerlendirildi. GO 22/859 numaralı kararla projenin etik açıdan uygunluğu belirtildi.

3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Kullanılması

Hastalar dahil edilirken takip eden klinisyenin tanıları kabul edilmiş ve herhangi bir sınıflama kriterine dahil edilip edilmediği incelenmemiştir. Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedilmiştir. Buna göre hastaların cinsiyet, yaşı, hastalık RF, CCP not edilmiştir.

Hastanemiz romatoloji kliniğine 1 Nisan 2023- 30 Kasım 2023 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar belirtilen tarihlerdeki ziyaretlerindeki tedavi durumu, hastalık aktivitesi ile ilgili özellikler ve PASS durumuna göre D2T olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. PASS, "Geçen hafta boyunca RA'nızın sizi nasıl etkilediğini düşünün. Eğer önümüzdeki birkaç ay boyunca geçen haftaki gibi kalacak olsaydınız, bu: a) Kabul edilebilir mi, yoksa b) Kabul edilemez mi olur" sorusu aracılığıyla ikili bir şekilde (PASS evet/hayır) değerlendirildi.

Bu tarihler arasında birden fazla başvurusu olan hastalar ilk ziyaretlerindeki özelliklere göre değerlendirilmiştir. Ancak ikinci viziti bulunan hastalar ikinci vizitte de mevcut vizitteki özelliklerine göre D2T-RA kriterleri açısından değerlendirilmiş ilk vizite göre dahil oldukları grup karşılaştırılmıştır (Tablo 4.6)

Hastaların değerlendirme vizitindeki komorbid durumları ve sigara içiciliği kaydedilmiştir. Buna göre diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler olay geçirme durumu, malignite varlığı, osteoporoz not edilmiştir. (Tablo 4.1)

Her üç gruptaki hastanın da değerlendirme vizitine kadar tüm tedaviler kaydedilmiştir. Tedaviler steroid, ksDMARD (metotreksat, sulfasalazine, hidrosiklorokin, leflunomid) ve bDMARD (TNF-i, IL-6-ra, B hücre blokörü, T hücre blokörü) ve tsDMARD (tofasitinib, barisitinib) olarak kaydedilmiştir.

Hastalara b/tsDMARD başlanan vizitteki CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedilmiştir. Bu vizitteki şiş ve hassas eklem sayıları, doktor global değerlendirmesi, hasta global skoru ve ksDMARD kullanım ile özellikleri not edilmiştir. (Tablo 4.2)

Hastaların son vizitinde elektronik tıbbi kayıtları incelenerek mevcut tedavi, güncel steroid kullanımı, hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, CRP, ESH, hasta global değerlendirme, doktor global değerlendirme, DAS 28 skorlarına bakılmıştır (Tablo 4.3)

Kayıtlar incelenerek hastaların eğer mevcutsa b/tsDMARD başlangıç vizitinden sonraki 3-6. ay aralığındaki ve 12 (± 3 ay). ay aralığındaki zamana denk gelen vizitlerindeki DAS28 ve HAQ skorları kaydedilmiş, iki grup arasında karşılaştırılmıştır. (Tablo 4.4)

Son olarak b/tsDMARD başlangıç vizitindeki değerlerine göre risk faktörleri belirlemek amacıyla D2T-RA olan ve olmayan hastalar b/tsDMARD süresi eşit 1:1 grup seçilerek tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapılmıştır. (Tablo 4.5)

3.4. Tedavisi Zor Romatoid Artrit Hastalarının Belirlenmesi

EULAR tarafından belirlenen D2T-RA kriterleri kullanılarak hastalar belirlenmiştir. Üç kriteri de sağlayan hastalar D2T-RA grubuna dahil edilmiştir. Diğer hastalar kontrol grubu olarak seçilmiştir. Kriterlerin bazı maddeleri çalışmanın standardize olması için nicel değerler olacak şekilde uyarlanmıştır. Uygulanan kriterler aşağıdaki gibidir.

1. EULAR önerilerine göre tedavi ve geleneksel sentetik DMARD'ların başarısızlığından sonra (kontrendike olmadığı sürece) ≥ 2 bDMARD/tsDMARD'ların (farklı etki mekanizmalarıyla) başarısızlığı.
2. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı: orta veya daha şiddetli hastalık aktivitesi (DAS28 $\geq 3,2$), aktif hastalığı düşündüren belirti ve/veya semptomlar (yaşa göre eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) yüksekliği, C reaktif protein $\geq 0,5$), steroid tedavisinin 7,5 mg ve eşdeğerinde prednizolon altına düşülememesi, ve yaşam kalitesini kötüleştiren RA semptomları (Sağlık Değerlendirme Anketi, HAQ $\geq 1,2$).
3. Belirti ve/veya semptomların yönetimi romatolog ve/veya hasta tarafından sorunlu olarak algılanıyor (hekimin genel değerlendirmesi ≥ 50 ; hastanın genel değerlendirmesi ≥ 50 veya PASS hayır olması)

Radyografik ilerleme veri yetersizliği nedeniyle dahil edilememiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Nitel verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde kullanılmıştır. Nicel verilerin tanımlanmasında, normal dağılıma uyan nicel veriler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılıma uymayan nicel veriler ise ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) ile gösterilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan nicel verilerin ikili karşılaştırmalarda student's t testi, normal dağılıma uymayan nicel verilerin ikili karşılaştırmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki özelliklerini incelemek için, b/tsDMARD kullanma süresine göre 1:1 eşleştirilmiş kohort oluşturuldu. Tek değişkenli analizde p değeri 0.2 ve altında olan değişkenler ile geriye yönelik eleme yöntemi kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı. Analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler “IBM SPSS Statistic 22” programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

Çalışmaya 1 Nisan 2023- 30 Kasım 2023 tarihleri arasında romatoloji kliniğimize başvuran 487 b/tDMARD kullanan RA hastası dahil edildi. Hastaların 404'ü (%83) kadındı. Tanı sonrası değerlendirme vizitine kadar geçen ortalama süre tüm hastalar için 14 ($\pm 8,4$) yıldır.

4.2. Hastaların Genel Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında 487 hastanın 404'ü (%83) kadındı. D2T-RA olanlar ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta da kadınların çoğunlukta olmakla birlikte, D2T-RA hastalarında kadın hastaların oranı daha fazlaydı (% 85 vs. % 81,7 ; $p > 0,05$).

RA hastalarında ortalama tanı yaşı 42,2 (± 12) yıldır. D2T-RA olan ve olmayan hastalarda ortalama tanı alma yaşları sırasıyla 42,3 ($\pm 12,2$) yıl ve 42,1 (± 12) yıldır, her iki grupta benzerdir ($p = 0,25$). Ortalama tanı sonrası değerlendirme vizitine kadar geçen süre tüm hastalar için 14 ($\pm 8,4$) yıl, D2T-RA hastaları için 14,7 ($\pm 8,7$) yıl, D2T olmayan hastalar için 13,5 ($\pm 8,2$) yıldır. D2T-RA olan ve olmayan hastalar için tanı anından değerlendirme vizitine kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,12$).

RA hastaların 366 (%75,2)'sında RF pozitifliği, 279 (%57,2)'unda ACPA pozitifliği, 408 (%83,8) hastada ise RF ve/veya ACPA pozitifliği vardı. D2T-RA olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, her iki grup arasında RF pozitifliği (%72,9 vs. %79; $p = 0,25$), ACPA pozitifliği (%56,2 vs. 59,1; $p = 0,64$), RF ve/veya ACPA pozitifliği (81,9 vs. 86,9; $p = 0,14$) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

RA hastalarında hipertansiyon (%37,2), diabetes mellitus (%15,8) ve koroner arter hastalığı (%6,6) en sık eşlik eden komorbiditelerdir. D2T hastalarda olmayanlara kıyasla hipertansiyon (% 48,6 vs. % 30,4; $p < 0,001$) ve koroner arter hastalığı (%11 vs. %3,9; $p = 0,017$) istatistiksel anlamlı olarak daha sıktır. Diğer komorbiditelerin görülme sıklıkları her iki grupta da benzerdir.

RA hastalarının %45,2'si aktif sigara içicisi ya da daha önce sigara kullanım öyküsü vardı, %54,8'i daha önce hiç sigara içmemiştir. Sigara kullanımı/öyküsü D2T olan ve olmayan gruplarda benzerdi (%46,4 vs. %43,6; p=0,48).

RA hastalarında tanı sonrası ilk b/tsDMARD başlanana kadar geçen ortalama süre 6 yıldır (IQR 3- 10). D2T-RA hastaları için bu süre 7 (IQR 4- 10), D2T olmayan hastalar için bu süre 6 (IQR 3- 9) yıldır ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,67).

Hastaların b/tsDMARD başlangıcından değerlendirme vizitine kadar geçen ortalama süre D2T-RA hastalarında D2T olmayan hastalara kıyasla daha uzundur ve istatistiksel olarak da anlamlıdır (6,9 (±4,2) yıl vs. 6,2 (±4,6) yıl, ; p=0,06). Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. RA Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Tüm hastalar (n=487)	D2T olmayan Hastalar (n=306)	D2T RA Hastalar (n=181)	p değeri
Kadın, n (%)	404 (83)	250 (81,7)	154 (85,1)	0,34
Güncel yaş ± SD	56,1 ± 12	55,6 ±12	56,9 ± 12,3	0,25
Tanı yaşı ± SD	42,2±12	42,1±12	42,3±12,2	0,25
Tanı süresi (yıl) ± SD	14±8,4	13,5±8,2	14,7±8,7	0,12
Tanı anından b/tsDMARD başlanana kadar geçen süre (yıl) *	6 (3-10)	6 (3-9)	7 (4-10)	0,67
b/tsDMARD başlangıcından son vizite kadar geçen süre (yıl) ± SD	6,5 ± 6	6,2 ± 4,6	6,9 ± 4,2	0,06
Sigara, n (%)				
Hiç içmemiş	267 (54,8)	163 (53,6)	104 (56,8)	0,48
Aktif veya bırakmış	220 (45,2)	141 (46,4)	79 (43,2)	
RF, n(%)	366 (75,2)	223 (72,9)	143 (79)	0,25
ACPA, n(%)	279 (57,2)	172 (56,2)	107 (59,1)	0,64
RF ve/veya ACPA	408 (83,8)	249 (81,9)	159 (86,9)	0,14

Tablo 4.1. RA Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (devam)

Komorbiditeler, n (%)				
-DM	77 (15,8)	41 (13,4)	36 (19,9)	0,058
-HT	181(37,2)	93 (30,4)	88 (48,6)	<0,001
-KAH/SVO	34 (7)	13 (4,2)	21 (11,6)	0,002
-KBH	5 (1)	3 (1)	2 (1,1)	0,9
-Malignite	18 (3,7)	11 (3,6)	7 (3,8)	0,88
-Sjögren	23 (4,7)	16(5,2)	7 (3,9)	0,5
Komorbidite sayısı				
0	240 (49,3)	173 (56,5)	67 (37,0)	<0,001
1	146 (30,0)	79 (25,8)	67 (37,0)	D2T
2	79 (16,2)	42 (13,7)	37 (20,4)	komorbidite
3	20 (4,1)	10 (3,3)	10 (5,5)	daha çok
4	2 (0,4)	2 (0,7)	0 (0)	
Herhangi bir komorbiditesi olan ve olmayan Komorbidite				<0,001
Yok	240 (49,3)	173 (56,5)	67 (37)	
Var	247 (50,7)	133 (43,5)	114 (63)	

RF: Romatoid Faktör, ACPA: anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikor

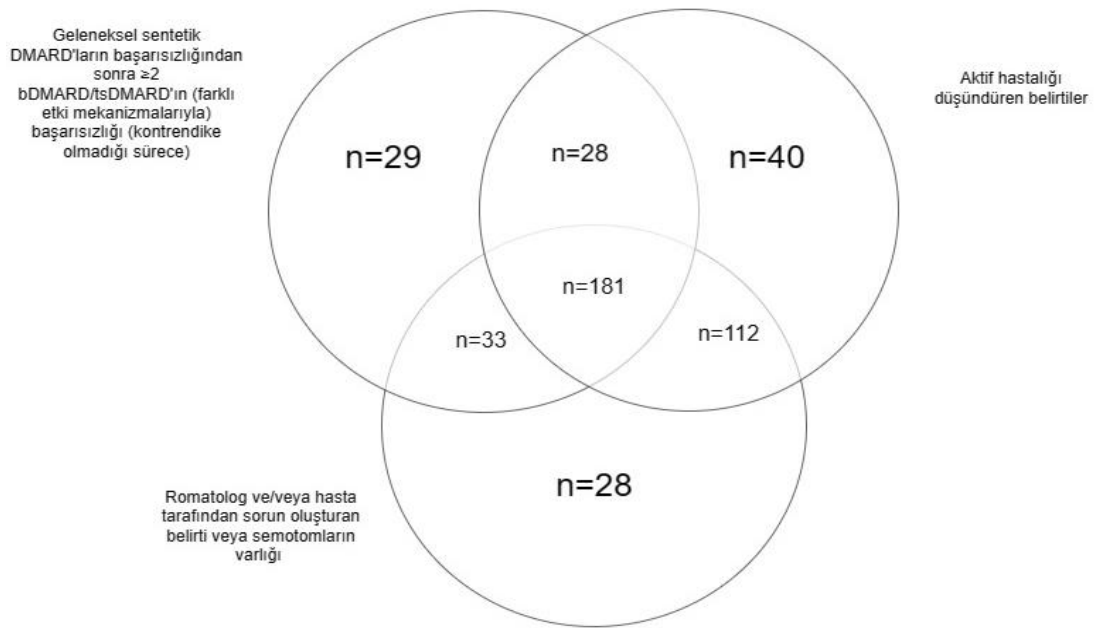
DM: tip 2 diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı, SVO: serebrovasküler olay, ksDMARD: konvansiyonel sentetik DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD: hedefe yönelik sentetik DMARD

*Veriler ortanca değer (IQR (25-75) olarak verilmiştir.

4.2. Dahil Edilen Hastaların Üç D2T Kriterini Karşılama Durumu

Çalışmaya toplam b/tsDMARD kullanan 487 RA hastası dahil edildi. Hastaların %37,1 (181/487)'i D2T kriterlerini (her üç kriteri de) karşılamaktaydı.

D2T hastaların belirlenmesi için kullanılan üç kritere göre; ilk kriteri sağlayan hasta sayısı 270 (%55,4)' idi. İlk kriteri sağlayan hastaların 209 (%77,4)'unda ikinci kriteri sağlayan, aktif hastalığı düşündüren belirtiler vardı. Yirmi dokuz hasta sadece birinci kriteri, 40 hasta sadece ikinci kriteri, 28 hasta ise sadece üçüncü kriteri sağlıyordu. Hastaların 36'sı üç kriteri de karşılamıyordu. Hastaların kriterleri karşılama durumu Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların D2T kriterlerini Karşılama Durumu

4.2.1. Farklı Etki Mekanizmalı ≥ 2 b/tsDMARD'ların Başarısızlığı Olan Hastalar

Tüm hastaların farklı etki mekanizmasında b/tsDMARD kullanma sayıları şu şekildeydi. Bir çeşit b/tsDMARD 217(44,6), iki farklı b/tsDMARD 168(34,5), üç b/tsDMARD 64 (13,1) , dört b/tsDMARD 30(6,2) ve beş b/tsDMARD 8(1,6) kullanan hasta vardı. Buna göre 270(%55.4) hasta iki ve daha fazla b/tsDMARD kullanmışlardı.

İki ve daha fazla farklı mekanizmada tedavi alan hastaların 209'u (%77,4) aktif hastalığı devam ediyorken, 33/270 (%12,2) aktif hastalığı olmasa da doktor ve/veya hasta tarafından sorun oluşturan belirti ve bulgu tarifliyordu.

4.2.2. Aktif Hastalık Düşündürülen Bulgulara Göre Hastaların Özellikleri

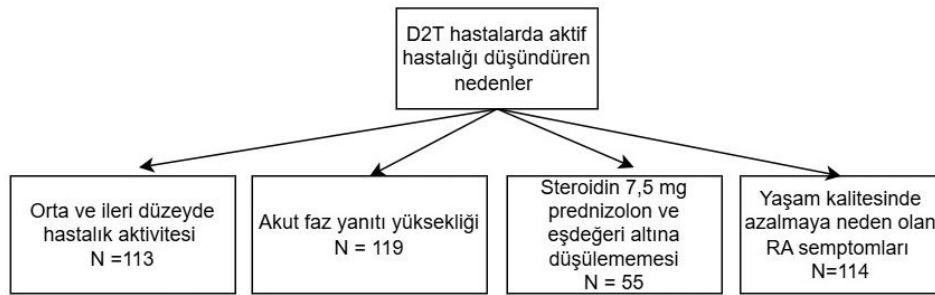
Tüm hastaların 361/478 (%75,5) hasta aktif hastalık düşündürülen en az bir bulguya sahipti. Bu aktivite durumunun dağılımı şu şekildedir;

- DAS-28'e göre orta-ileri hastalık aktivitesi 184/478 (%39,1)
- Akut faz yüksekliği 262/478 (%54,8)

- Glukokortikoid dozunun 7,5 mg/gün ve altına indirilememesi 98/478 (%20,2)
- HAQ skoruna göre yaşam kalitesinde azalma 172/478 (%35,9)

4.2.2.1. D2T Hastalarda Hastalık Aktivitesi Nedenleri

D2T-RA hastalarda ikinci kriteri sağlama nedenlerine bakıldığında orta-ileri hastalık aktivitesi 113 (%62,4), yaşam kalitesinde azalmaya neden olan RA semptomları 114 (%62,9) ve aktif hastalık düşündürülen bulgular 119(%65,7) hastada mevcuttu. Hastaların 55 (%30,4)'inde steroid dozu(prednizolon) 7,5 mg/gün ve altına düşülememişti. D2T-RA hastalarda ikinci kriteri sağlama nedenleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. D2T hastalarda ikinci kriteri sağlama nedenleri (n=181)

4.2.3. Doktor ve/veya Hastanın Semptom Yönetiminde Sorunlu Olduğunu Düşününen Hastaların Yönetimi

354/478 (%74) hastada doktor/hasta tarafından sorunlu olduğu düşünülüyordu. Bunların 40/478'inde doktor, 328/478'inde hasta, 36/478'inde ise hem doktor hem de hasta tarafından sorun olduğu belirtilmişti.

- 61/478 hastada hastalık aktivitesine dair bir bulgu yokken sorun olduğu belirtilmekteydi
- 140/478 hastada sorun olduğu belirtilmesine karşın iki farklı DMARD kullanıma gidilmemişti
- Önemli olarak 28/478 hastada aktivite olmamasına ve iki farklı DMARD kullanılmamasına karşın sorun olduğu belirtilmekteydi.

4.3. Hastaların Karşıladıkları D2T Kriteri Sayısına Göre Karşılaştırılması

Hastalar karşıladıkları D2T RA kriteri sayısına göre dört gruba ayrıldı. D2T ra hastaları , üç kriterden herhangi birini karşılayan hastalar, iki kriteri karşılayan hastalar ve hiçbir kriteri sağlamayan hastalar ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, RF ve/veya CCP pozitifliği, sigara kullanma durumu ve komorbiditeler açısından fark bulunmadı . Sonuçlar Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Karşıladıkları D2T Kriteri Sayısına Göre Karşılaştırılması

	D2T RA N=181	Bir D2T kriterini karşılayan hastalar (+) n=97	İki D2T kriterini karşılayan Hastalar (+) n=173	Hiçbir D2T Olma Kriterini Karşılamayan Hastalar	p değeri
Kadın, n (%)	154 (85,1)	77 (79,4)	148 (85,5)	25 (69,4)	0,074
Güncel yaş ± SD	56,9±12,4	54,1±11,2	57,1±12,4	52,4±11,6	0,043 Post hoc anlamsız
Tanı yaşı ± SD	42,3±12,1	40,4±11,5	43,6±12,4	39,3±10,5	0,078
Tanı süresi (yıl) ± SD	14,7±8,4	13,8±7,8	13,5±8,6	13±8,8	0,49
Tanı anından b/tsDMARD başlanana kadar geçen süre (yıl) *	7 (4-10)	6 (3-9)	5 (3-9)	6,5 (3-10)	0,70
b/tsDMARD başlangıcından son vizite kadar geçen süre (yıl) ± SD	7±4,2	6±4,4	6,2±4,8	6,8±4,7	0,26
Sigara, n (%)	103 (56,9)	51 (52,6)	95 (54,9)	18 (50)	0,84
Hiç içmemiş Aktif veya bırakmış	78 (43,1)	46 (47,4)	78 (45,1)	18 (50)	
RF, n(%)	143 (79)	67 (69,1)	131 (75,7)	25 (69,4)	0,48
ACPA, n(%)	107 (59,1)	55 (56,7)	97 (56,1)	20 (55,6)	0,46
RF ve/veya ACPA	159 (87,8)	140 (80,9)	77 (79,4)	26 (72,2)	0,34
Komorbiditeler, n (%)					
-DM	36 (19,9)	8 (22,2)	12 (12,4)	21 (12,1)	0,25
-HT	88 (48,6)	10 (27,8)	31 (32)	52 (48,6)	0,89
-KAH/SVO	21 (11,6)	3 (16,7)	4 (13,8)	6 (10,3)	0,75
-KBH	2 (1,1)	-	-	3 (1,7)	0,32
-Malignite	7 (3,8)	2 (5,6)	3 (3,1)	6 (3,5)	0,79
-Şjögren	7 (3,9)	3 (8,3)	6 (6,2)	7 (4)	0,51

4.4. DAS28-ESR'ye Göre Hastalık Aktivasyonuna Göre Hastaların Karşılaştırılması

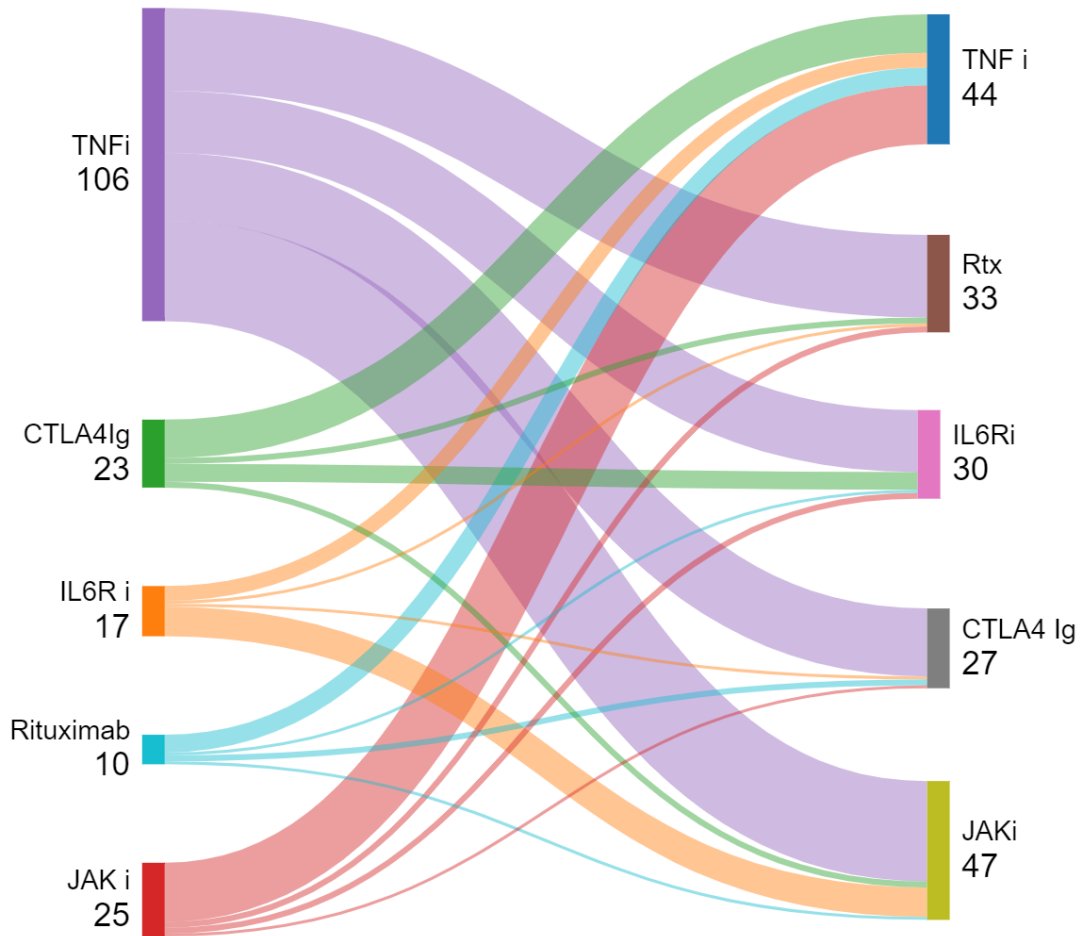
Hastalar çalışma vizitinde DAS28 skorlarına göre aktif hastalığı olmayanlar , aktif hastalığı olup D2T RA olanlar ve aktif hastalığı olup D2T RA olmayanlar olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların 303/478'inin DAS28-ESR'ye göre aktif hastalığı yoktu. Hastalar cinsiyet, tanı süresi , yaş, komorbidite , RF , CCP pozitif olma durumuna göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Diyabet tanısının D2T RA ve DAS -28 ESR> 3,2 olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (% 11,3 vs %21,9 ; p=0,034)

Tablo 4.3. Hastaların DAS28-ESR'ye Göre Aktivite Durumları ve D2T RA Olmaya Göre Karşılaştırılması

-	DAS28<3,2 Olan Hastalar n=303	DAS28> 3,2 Olan D2T olmayan n=71	D2T ve DAS28> 3,2 olan Hastalar n=113	P değeri
Kadın, n (%)	245 (80,9)	61 (85,9)	98 (86,7)	0,32
Güncel yaş ± SD	55,5±12,2	57,9±13,0	56,6±11,7	0,47
Tanı yaşı ± SD	41,1±11,9	45,4±12,5	43,0±11,8	0,18
Tanı süresi (yıl) ± SD	14,4±8,4	12,5±8,4	13,8±8,3	0,31
Tanı anından b/tsDMARD başlanana kadar geçen süre (yıl) *	6 (4-10)	5 (2-9)	7 (4-10)	0,25
b/tsDMARD başlangıcından son vizite kadar geçen süre (yıl) ± SD	7,4±7,3	6,7±6,9	6,4±7,8	0,82
Sigara, n (%)				0,73
Hiç içmemiş	163 (53,8)	39 (54,9)	65 (57,5)	
Aktif veya bırakmış	140 (46,2)	32 (45,1)	48 (42,5)	
RF, n(%)	223 (73,6)	54 (76,1)	89 (78,8)	0,90
ACPA, n(%)	171 (56,4)	41 (57,7)	67 (59,3)	0,38
RF ve/veya ACPA	239 (78,9)	60 (84,5)	96 (85)	1,0
Komorbiditeler, n (%)				
-DM	42 (13,9)	8 (11,3)	27 (23,9)	0,034
-HT	104 (34,3)	24 (33,8)	53 (46,9)	0,08
-KAH/SVO	18 (5,9)	3 (4,2)	13 (11,5)	0,088
-KBH	5 (1,7)	-	-	-
-Malignite	9 (3)	5 (7)	4 (3,5)	0,28
-Sjögren	16 (5,3)	3 (4,2)	4 (3,5)	0,82

4.5. D2T Hastaların Kullandığı b/tsDMARD Grubu

D2T-RA hastaların kullandığı birinci basamak b/tsDMARD tedavileri sıklık sırasıyla TNF-i (%58,6), CTLA4Ig (%12,7), IL-6-ra- (%9,4), Ritüksimab (%5,5) ve Jak-i (%13,8)'idi. İkinci sıradaki tedavilerine bakıldığında; TNF-i (%24,3), CTLA4Ig (%14,9), Il-6-ra (%16,6), Ritüksimab (%18,2) ve Jak-i (%26,0)'idi D2T hastaların kullandığı birinci ve ikinci basamak tedavileri Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. D2T Hastaların Birinci ve İkinci Sırada Kullandıkları b/tsDMARD Grupları

4.6. RA Hastalarının b/ts DMARD Başlangıcındaki Özelliklerinin Karşılaştırılması

RA hastalarında b/tsDMARD başlangıcı sırasında önceki ksDMARD kullanımlarına bakıldığında; metotreksat (%85,6) en sık kullanılan ajandı. D2T-RA hastalarında metotreksat kullanım oranı, D2T olmayan hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlense de istatistiksel anlamlı fark yoktu (%84,7 vs. %86,2 p= 0,69).

Hidroksiklorokin 2. sıklıkta kullanılan ksDMARD'dı ve RA hastaların %81,7'si kullanıyordu. b/ts DMARD başlangıcında RA hastalarının %63,0'ı leflunomid, %59,1'i sülfasalazin kullanıyordu. D2T-RA olan ve olmayan hasta grupları arasında b/tsDMARD başlangıcındaki hidroksiklorokin, leflunomid ve sülfasalazin kullanan hasta oranları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hastaların sadece %28,5'i ksDMARD monoterapisi alıyordu. (Tablo 4.2).

Hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasında 451(%92,6)'i steroid kullanıyordu. D2T-RA hastalarının %90,7'si steroid kullanırken, D2T olmayan hastalarda ise bu oran %93,8'di. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$).

RA hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasında medyan DAS28-ESH değerleri 4,95 (4,16 - 5,78)'ti. D2TRA grubunda DAS28-ESH değerleri, D2T olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti [5,21 (4,42-5,95) vs. 4,84 (4,04-5,73); $p = 0,025$]. RA hastalarında b/tsDMARD başlangıcında ortanca HAQ skoru değeri 0,95 (0,5-1,45)'ti. Ortanca HAQ değeri D2T-RA hastalarında, olmayanlara kıyasla daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi [1,1 (0,65-1,6) vs. 0,9 (4,5-1,4) ; $p= 0,067$].

RA hastalarında b/tsDMARD başlangıcı sırasında ortalama VKİ 29,3 kg/m^2 'idi. D2T olan hastaların ortalama VKİ 'leri, D2T olmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($29,8 \pm 6,9$ vs. $28,6 \pm 6,4$; $p=0,02$).

Hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. RA hastalarının b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki özellikleri

	Tüm RA hastaları (n=487)	D2T RA olmayan hastalar (n=306)	D2T RA olan hastalar (n=181)	p değeri
b/tsDMARD Başlangıcı Öncesinde ksDMARD Kullanım Öyküsü, n (%)				
- Steroid	451 (92,6)	285 (93,8)	166 (90,7)	0,27
- ksDMARD				
- Metotreksat	417 (85,6)	262 (86,2)	155 (84,7)	0,69
- Leflunomid	307 (63)	191 (62,8)	116 (63,4)	0,8
- Sulfasalazin	288 (59,1)	180 (59,2)	108 (59)	0,94
- Hidroksiklorokin	398 (81,7)	247 (81,3)	151 (82,5)	0,52
Monoterapi ksDMARD	138 (28,5)	89 (29,1)	49 (27,5)	0,7
Hastalık Aktivitesi				
HES (aralık 0-28)	6 (2-9)	5 (2-9)	6 (4-10)	0,38
ŞES (r: 0-28)	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (1-4,5)	0,13
HGD(r: 0-100 mm)	70 (50-80)	70 (50-80)	70 (52,5-80)	0,25
ESH (mm/sn)	31 (16-51)	30 (15-50)	34 (19,5-52)	0,12
CRP (mg/dl)	1,3 (0,6-3,5)	1,34 (0,6-3,6)	1,3 (0,7-3,4)	0,88
DAS28 ESH	4,95 (4,2-5,8)	4,84 (4 -5,7)	5,21 (4,42-5,95)	0,03
HAQ (aralık 0-3)	0,95 (0,5-1,5)	0,9 (4,5-1,4)	1,1 (0,65-1,6)	0,07
VKİ(kg/m²)	29,3±6,6	28,6±6,4	29,8±6,9	0,02
VKİ > 30 (kg/m²)	203 (41,9)	111 (54,7)	92 (45,3)	0,002

HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein, DAS-28 ESR: Hastalık Aktivite skoru (Disease Activity Sore-28 eklem-ESR)

HGD: Hasta global değerlendirme

HAQ: Sağlık Değerlendirme anketi (*Health Assesment Questionnaires*), VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.7. Hastaların Değerlendirme/Çalışma Vizitindeki Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastalar değerlendirme vizitindeki tedavi ve hastalık aktivite skorları açısından araştırıldı (Tablo 4.3).

RA hastaların değerlendirme/çalışma vizitindeki DAS28-ESH skorları ortalama değerleri 2,91 (2,17-3,88) saptandı. D2T olan hastaların DAS28-ESH skorları, D2T olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti [3,61 (2,93- 4,56) vs. 2,51 (1,9-3,16) ; p<0,001]. RA hastalarının değerlendirme/çalışma vizitindeki ortalama HAQ

skorları da D2T-RA hastalarında diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (1,3 vs. 0,4 ; $p < 0,001$).

Hastalar değerlendirme/çalışma vizitlerinde, o ana kadar kullanmış oldukları b/tsDMARD tedavileri açısından değerlendirildi. Her iki grupta da en sık TNFi kullanımı vardı. Bununla birlikte D2T grubunda anlamlı olarak daha fazla TNFi maruziyeti görüldü (%84,7 vs. % 51,9; $p < 0,001$). İki grup için de ikinci sıklıkta kullanılan ajan JAKi'idi. D2T olan hastalarda JAKi kullanım sıklığı, D2T olmayan gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (% 60,1 vs. % 19,7; $p < 0,001$). İki grupta da sırasıyla abatacept, IL-6 -ra ve anti-CD20 kullanım öyküsü vardı. Anti-CD 20 dışında diğer ilaçlarda D2T olan hastalarda, D2T olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla maruziyet görüldü (Tablo 4.3). Hastalarda ilk b/tsDMARD olarak TNF-i tercih edilmesi arasında iki grup arasında fark görülmedi (%52,6 vs % 58,5 ; $p = 0,3$).

Değerlendirme/çalışma vizitinde D2T olan hastalarda steroid kullanımı, D2T olmayan hastalara göre daha fazlaydı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%82 vs. %61,2; $p < 0,001$).

Değerlendirme/çalışma vizitinde b/tsDMARD'a eşlik eden ksDMARD karşılaştırıldı. Metotreksat, sulfasalazin ve hidroklorokin kullanımında iki grup arasında anlamlı görülmedi. Leflunomid kullanımı ise D2T RA grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (% 54,5 vs %45,5 ; $p < 0,05$)

Tablo 4.5. D2T Hastalar ve Diğerlerinin Değerlendirme Vizitindeki Özellikleri

	Tüm RA hastaları (n=487)	D2T olmayan hastalar (n=306)	D2T olan RA(n=181)	p değeri
Yaş, yıl ±SD	56,1 ± 12	55,6 ±12	56,9 ± 12,3	0,25
Steroid kullanımı (prednizolon mg/gün) n (%)	5 (5-10)	5 (5-7,5)	5 (5-10)	<0,001
Var	336 (69)	186 (61,2)	150 (82)	<0,001
Yok	151 (31)	118 (38,8)	33 (18)	
Son muayende b/tsDMARD'a eşlik eden ksDMARD kullanımı , n (%)				
- ksDMARD				
- Metotreksat	100 (20,5)	68 (68)	32 (32)	0,25
- Leflunomid	202 (41,5)	110 (54,5)	92(45,5)	0,002
- Sulfasalazin	19 (3,9)	15(4,9)	4(21,1)	0,15
- Hidroksiklorokin	215 (44,1)	139(64,7)	76 (35,5)	0,51
Monoterapi ksDMARD	235 (48,2)	148 (48,3)	87 (48)	0,52
Kullanılan b/tsDMARD çeşidi sayısı *	2(1-2)	1(1-2)	2(2-3)	< 0,001
Belirtilen gruba maruz kalmış hasta sayısı (n)				
- TNF-i	313 (64,3)	158 (51,9)	155 (84,7)	<0,001
- Anti CD20	89 (18,3)	37 (12,2)	52 (28,4)	0,027
- Anti IL6	113 (23,2)	3%9 (12,8)	74 (40,4)	<0,001
- Abatasept	127 (26,1)	50 (16,4)	77 (42,2)	<0,001
- JAK-i	170 (34,9)	60 (19,7)	110 (60,1)	<0,001
İlk tedavi TNF-i olma durumu	267(54,6)	161 (52,6)	106 (58,5)	0,3
ESH mm/sn	16 (8-29)	14 (7-25)	21,5 (10,8-38)	<0,001
CRP mg/dl	0,5 (0,3-1,1)	0,43 (0,3-0,8)	0,69 (0,3-1,6)	<0,001
Hastalık Aktivitesi				
- HES *	0 (0-2)	0 (0-1)	2 (0-4)	<0,001
- ŞES *	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	<0,001
- DAS 28-ESH *	2,91 (2,2-3,9)	2,51 (1,9-3,2)	3,61 (2,9-4,6)	<0,001
- HAQ *	0,8 (0,2-1,4)	0,4 (0,1-1,05)	1,3 (0,8-1,8)	<0,001
- HGD*	50 (20-80)	47,5 (0-60)	70 (50-80)	<0,001

ksDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD:targeted synthetic DMARD(hedefe yönelik sentetik DMARD)

HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein, DAS-28 ESR: Hastalık Aktivite skoru (Disease Activity Sore-28 eklem-ESR)

HGD: Hasta global değerlendirme, TNF-i: Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörü, IL: İnterlökin JAK – I : Janus kinaz inhibitörü

HAQ: Sağlık Değerlendirme anketi (*Health Assesmnet Quastionaries*), VKİ: Vücut Kitle İndeksi

*Veriler ortanca değer (IQR (25-75) olarak verilmiştir.

4.8. Başlangıç b/ts DMARD Tedavisi Sonrası 3. ay ve 12. ay DAS28 ve HAQ Skorları Değişimi

Kayıtlar değerlendirilerek ilk b/tsDMARD başlangıç tarihinden itibaren 3. aydaki (+3 ay kadar) ilk vizitindeki kontrol DAS28 ve HAQ skorları karşılaştırıldığında, D2T olan hastaların ortanca DAS28-ESH skorları D2T olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti [3,44 (2,45- 4,55) vs. 2,77 (1,9- 3,36) ;p= 0,001]. HAQ skoru da D2T hastalarda daha yüksek bulundu. D2T olan hastalardaki ortanca HAQ skorları, D2T olmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [0,62 (0,25- 1,17) vs. 0,35 (0,05- 1,05); p= 0,048].

Hastaların ilk b/tsDMARD başlangıcından sonraki 12. aydaki (± 3 ay) kontrol vizitlerindeki DAS28 ve HAQ skorları karşılaştırıldığında D2T olan hastalarda olmayanlara kıyasla hem ortanca DAS28-ESR skorları [3,84 (2,81-4,97) vs. 2,83 (1,96-3,8); p<0,001] , hem de ortanca HAQ skorları [0,7 (0,3-1,37) vs. 0,25 (0-0,8); p <0,001] istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. DAS28-ESR ve HAQ skorlarının b/tsDMARD başlangıcına göre değişimine bakıldığında DTR olan ve olmayan gruplar arasında bazale göre 3. ay ve 12. aydaki değişimlerde fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.6. RA Hastalarının b/ts DMARD Tedavisi Sonrası 3. ay ve 12. aydaki DAS28-ESR ve HAQ Skorlarının Karşılaştırılması

	D2T RA Hastaları (n=181)	D2T olmayan RA hastaları (n=306)	p değeri
3. Ay Delta DAS 28			
$\geq 1,2$	33 (58,9)	92 (65,2)	0,40
$< 1,2$	23 (41,1)	49 (34,8)	
3. Ay DAS 28 (median)	3,44 (2,45-4,55)	2,77 (1,9-3,36)	0,001
3. Ay HAQ (median)	0,62 (0,25-1,17)	0,35 (0,05-1,05)	0,048
3. ayda b/ts DMARD başlangıcına göre HAQ değişimi (median)	0,35(0,02-0,77)	0,35 (0-0,73)	0,72
12. ay DAS 28 (median)	3,84 (2,81-4,97)	2,83 (1,96-3,8)	<0,001
Bazale göre 12. ayda DAS 28 değişimi (median)	1,3 (0,56-2,5)	1,94 (0,87-3,12)	0,006
Bazale göre 12. ayda HAQ değişimi (median)	0,33 (-0,13-0,85)	0,38 (0-0,79)	0,47
12. ay HAQ skoru	0,7 (0,3-1,37)	0,25 (0-0,8)	<0,001
12. ayda Delta DAS28			
$\geq 1,2$	145 (65,3)	53 (54,1)	0,057
$< 1,2$	77 (34,7)	45 (45,9)	

3.ay viziti 3. ve -6. Ay arasındaki ilk kontrol viziti içermektedir.

12. ay viziti 12 ± 3 ay içerisindeki viziti içermektedir.

DAS-28 ESR: Hastalık Aktivite skoru (Disease Activity Sore-28 eklem-ESR)

HAQ: Sağlık Değerlendirme anketi (*Health Assesmet Quastionaries*),

Hastalarda b/tsDMARD tedavileri başlangıcında D2T olmayı predikte ettirmeyi sağlayacak faktörlerin araştırılması için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Son analizde b/tsDMARD başlangıcındaki HAQ puanı ≥ 1 olmasının D2T-RA için bir faktör olduğu görüldü (OR 2,08 (1,17-3,69) $p= 0,012$). Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.7. b/tsDMARD Tedavileri Başlangıcında D2T RA'yı Predikte Eden Faktörler (Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları)

Değişken	OR (% 95 GA)	p değeri	OR (% 95 GA)	p değeri
Kadın Cinsiyet	0,69 (0,38-1,2)	0,2		
Hastalık süresi	0,99 (0,96-1,01)	0,52		
Tanı yaşı	1 (0,98-1,02)	0,72		
Sigara kullanma öyküsü	1,1 (0,73-1,7)	0,59		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında VKİ	1,05 (1,02-1,08)	0,003	1,04 (0,99-1,09)	0,08
b/tsDMARD başlangıcı sırasında VKİ> 30 olma durumu	1,76 (1,21-2,56)	0,003		
Hipertansiyon tanısı	2.18 (1.48-3.17)	<0,001		
RF pozitifliği	0,67 (0,40-1,10)	0,12		
ACPA pozitifliği	0,79 (0,49-1,25)	0,32		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında DAS28-ESR	1,28 (1,02-1,60)	0,01		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında HGD (mm)	1,01 (1-1,03)	0,028		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında HAQ (0-3)	1,7 (1,07-2,6)	0,024		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında HAQ ≥ 1	2,03 (1,18-3,49)	0,01	2,08 (1,17-3,69)	0,01
b/tsDMARD başlangıcı sırasında HES, 0-28	1,07 (1,01-1,13)	0,018		

Tablo 4.7. (devam) b/tsDMARD Tedavileri Başlangıcında D2T RA'yı Predikte Eden Faktörler (Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları)

Değişken	OR (% 95 GA)	p değeri	OR (% 95 GA)	p değeri
b/tsDMARD başlangıcı ŞES, 0-28	1,03 (0,96-1,11)	0,33		
İlk b/tsDMARD'ın TNF-i olması	1, 21 (0,84-1,76)	0,3		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında steroid kullanımı	0,85 (0,40-1,81)	0,7		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında metotreksat kullanımı	0,86 (0,48-1,56)	0,63		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında hidrosiklorokin kullanımı	1,48 (0,87-2,52)	0,147	0,054 (0,24-1,01)	0,054
b/tsDMARD başlangıcı sırasında sulfasalazine kullanımı	0,2 (0,59-1,41)	0,7		
b/tsDMARD başlangıcı sırasında leflunomid kullanımı	0,96 (0,62-1,49)	0,88		

ksDMARD:konvansiyonel DMARD, bDMARD: biyolojik DMARD, tsDMARD:targeted synthetic DMARD(hedefe yönelik sentetik DMARD)

HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein, DAS-28 ESR: Hastalık Aktivite skoru (Disease Activity Sore-28 eklem-ESR)

HGD: Hasta global değerlendirme

HAQ: Sağlık Değerlendirme anketi (*Health Assesment Questionnaires*),

Çalışmanın yapıldığı 8 aylık sürede çalışma grubuna dahil olma özelliklerini karşılayan 117 hastanın tekrar başvuru viziti mevcuttu. Bu hastalardan 59'u her iki vizitte de D2T RA kriterlerini karşılamazken, 4 hastanın takip vizitte D2T RA grubuna dahil olduğu görülmüştür. İlk vizitte D2T olma kriterlerini karşılayan 21 hastanın takip vizitte D2T RA kriterlerini artık karşılamadığı, 33 hastanın ise her iki vizitte de D2T-RA grubuna dahil olduğu görülmüştür.

Tablo 4.8. Hastaların Çalışma Viziti ve Takip Vizitlerindeki D2T Olma Durumu

Çalışma Viziti		Takip Vizit	
		D2T Değil n(%)	D2T n(%)
Çalışma Viziti	D2T Değil	59 (93,7)	4 (6,3)
	D2T	21 (38,9)	33 (61,1)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada merkezimizde D2T-RA olan hastaların sıklığı, demografik, klinik ve tedavi özellikleri incelenmiş ve b/tsDMARD başlangıcı sırasında D2T-RA'yı öngördüren faktörler araştırılmıştır. Bu kesitsel çalışmada, b/ts DMARD RA kullanan hastaların yaklaşık üçte biri D2T-RA sınıflandırma kriterlerini karşılıyordu. D2T-RA hastalarında HT ve KAH gibi komorbiditeler anlamlı olarak daha sıklıkla, D2T-RA hastaları aynı zamanda b/tsDMARD başlangıcı sırasında daha yüksek VKİ'ya sahipti. İki grup arasında cinsiyet, RF, ACPA pozitifliği ve b/tsDMARD başlangıcı öncesi tedaviler, b/tsDMARD tedavilerine geçinceye kadar olan süre açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Çok değişkenli analizlerde b/tsDMARD tedavileri başlangıcında HAQ puanı ≥ 1 olmasının D2T-RA için 2 kat kadar bir risk artışı yapan bir faktör olduğu görüldü.

Çoğu tek merkezli, birbirinin tam olarak aynısı olmayan kriterler kullanılarak yapılan çalışmalarda, D2T-RA sıklığının %5,7 ile %34 arasında değiştiği görülmüştür (10, 136, 138-140). D2T-RA sıklığının %5,7 olduğu çalışmada hastaların %16,8'inin b/tsDMARD kullandığı görülmektedir (138). Hollanda'dan Utrecht Üniversitesi 'de yapılan D2T-RA sıklığının %34 bulunduğu çalışmada b/tsDMARD maruziyeti olan hastaların grubun yaklaşık %71'ini oluşturmaktadır ve hastalık süresinin bizim kohortumuza benzer şekilde 10 yıl ve üzerinde olduğu görülmektedir (140). Çalışmamıza benzer şekilde sadece b/tsDMARD kullanan 1262 hasta ile Yunanistan'da yapılan çalışmada hastaların %19,9'unun D2T-RA kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Bu çalışmada hastaların ancak üçte biri seropozitifdir ve D2T-RA hastalarında seropozitiflik oranı daha da düşüktür. Yine bu çalışmada b/ts DMARD sonrası takip süresi bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında yaklaşık 4 yıl kadar olup daha kısadır. Ayrıca bu çalışmada D2T-RA sınıflandırması için birinci kriteri karşılayan hastalarda, sonraki basamakta son 1 yıl içindeki tüm ölçümlerde DAS28-ESR ≥ 3.2 olması şartı aranmıştır (141). Çalışmamızda b/tsDMARD kullanan RA hastalarında D2T-RA sıklığı % 37,1 idi. D2T-RA olan ve olmayan hastalarda benzer şekilde hastaların %80'i seropozitif. b/ts DMARD sonrası takip süreleri D2T-RA hastalarında daha uzun olmak üzere 6 yıl ve üzerindedir. Bizim çalışmamızda

hastaların çalışma viziti sırasındaki kesitsel olarak DAS-28-ESR ölçümleri baz alınmıştır. Sonuç olarak hasta grubunun sadece b/ts DMARD alan hastalar olması, hastalık süresinin uzun, seropozitiflik oranının yüksek olması ve DAS28-ESR değerinin kesitsel olarak alınması bizim hasta grubumuzdaki yüksek oranı açıklayabilir.

Otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi RA da kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (yaklaşık üçe bir). RA'lı kadınlar erkeklere göre daha yüksek hastalık aktivitesi göstermekte ve ksDMARD ve bDMARD'lara daha kötü yanıt vermektedir (142). Farklı çalışmaların sonuçları RA'nın hastalık seyri ve prognozunda cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermiştir. Kadınlar erkeklere kıyasla daha agresif bir erken dönem hastalığına sahip gibi görünmektedir. Uzunlamasına çalışmalarda hastalık aktivitesi, fonksiyon ve ağrıda tedavi ile erkeklerde kadınlara kıyasla daha belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. BARFOT (Better Antirheumatic Pharmacotherapy) RA-inception kohortunda RA'nın uzun vadeli seyrinin analizinde, kadın cinsiyetin remisyona (DAS-28 < 2,6) ulaşamama olarak tanımlanan kalıcı hastalık için, bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (143). Kadın cinsiyette daha düşük remisyon oranları ile daha kötü bir klinik seyir, aynı zamanda engelliliğe ve olumsuz HAQ sonuçlarına işaret etmektedir (144) (145)

Çalışmamızda RA hastalarının %80'ı kadındı. D2T-RA olan ve olmayan hastalarda cinsiyet oranları benzerdi. Hasta grubumuzun ksDMARD'lara dirençli b/tsDMARD kullanan hastalar olması kadın cinsiyet oranının beklenenden daha yüksek oranda olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürdeki diğer D2T-RA çalışmalarında da benzer şekilde kadın cinsiyet oranı yüksek olmakla beraber D2T-RA olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunmamıştır (13, 138, 140, 141, 146) .

RF ve/veya ACPA pozitifliği kötü prognostik faktörler arasındadır (147). ACPA ve RF pozitif hastaların erken dönemde metotreksat monoterapisine yetersiz yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (148). Japonya'da yapılan çalışmada yüksek RF titresinin D2T-RA hastalarında daha sık olduğu bildirilmiştir. (yüksek RF (≥ 156.4 IU/mL, OR 1.95, 95%CI, 1.01–3.64, $p = .04$)) (10). Bununla birlikte bir başka çalışmada RF negatifliği ile D2T olma arasında ilişki saptanmıştır (RF pozitifliği 0.65 GA (0.43, 0.98) $p= 0.040$) (136) Keio Üniversitesinde yapılan çalışmada ACPA pozitifliğinin D2T olmakla diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkili

olduğu gösterilmiştir (ACPA pozitifliği (OR 1.86, p= 0,01). D2T-RA hastalık sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan; Fransa'dan 320 RA hastasının değerlendirildiği çalışmada ve İspanya'da 631 RA hastasının değerlendirildiği çalışmada RF ya da ACPA pozitifliği ile D2T olma arasında ilişki bulunmamıştır (14, 138). Bizim çalışmamızdaki hastalarda %80 ve üzerinde seropozitiflik vardı. D2T-RA olan ve olmayan hastalarda bu oranlar farklı değildi. Ayrıca çok değişkenli analizde D2T-RA için seropozitif olma bir risk faktörü olarak gözlenmedi.

Komorbiditeler RA'dan bağımsız olarak kendileri ya da RA tedavi seçeneklerini kısıtlayarak D2T-RA'ya neden olabilir (149). İsveç'ten bildirilen bir çalışmada erken RA tanısı ile metotreksat monoterapisi başlanan hastaların 3. aydaki DAS28 yanıtları, komorbiditesi olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (150). Bir başka çalışmada, yeni tanı RA hastalarında, tanıdan bir yıl sonra aldıkları tedaviler komorbidite durumlarına göre karşılaştırılmış; birinci yılda DMARD kullanmıyor olmanın KBH (OR=3,25, %95 CI=2,20 - 4,81), solunum yolu hastalıkları (OR=1,83, %95 CI=1,32 - 2,53) ve komorbidite yükü daha yüksek olan hastalar arasında daha sık olduğu görülmüştür (151). Kyoto Üniversitesinde yapılan D2T-RA hastaları ve diğerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, herhangi bir akciğer hastalığına sahip olmak (OR 2.25, 95% GA 1.21–4.07, p=0,01) ve herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmak (OR 3.29, 95% GA 1.05–8.60, p= 0,02) D2T-RA ile ilişkili bulunmuştur (10). Komorbiditelerin ayrıntılı olarak belirtilmediği bir başka çalışmada D2T-RA hastalarında, D2T olmayan RA hastalarına göre daha yüksek sayıda komorbidite bulunmuştur (ortalama komorbidite sayısı 2 vs. 1; p < 0,001) (140). Aynı çalışmada çok değişkenli lojistik regresyonda, komorbiditeler nedeniyle sınırlı ilaç seçeneği olması bağımsız ve istatistiksel olarak D2T-RA ile anlamlı ilişki saptanmıştır (140). Diğer yandan, İtalya'da yapılan bir çalışmada osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi komorbiditelerin D2T-RA olan ve olmayanlar hastalar için karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (152). Çalışmamızda, D2T-RA hastalarında HT ve KAH gibi komorbiditeler anlamlı olarak daha sıklıkla, ancak diğer komorbiditelerde anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca, D2T-RA hastaları b/tsDMARD başlangıcı sırasında daha yüksek VKİ'ya sahipti. Kore'de bildirilen bir çalışmada da benzer şekilde D2T-RA'lı

hastalarda KAH anlamlı daha sık görülürken, diyabet, malignite ve kanser açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (136).

Obezite ve fibromiyalji, RA'lı kişilerde hastalık aktivitesini ve D2T-RA'ya ilerlemeyi değerlendirirken dikkate alınması gereken iki yaygın durum olarak vurgulanmaktadır. Obezite tedavi seçeneklerini doğrudan sınırlamasa da, daha kötü hastalık aktivitesi, fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile ilişkilidir (153). Üç ay ve üzerinde b/tsDMARD ile tedavi edilen ve CDAI'ye göre remisyonda olmayan toplam 1548 RA hastası ile yapılan çalışmada ise obezitenin üç yıllık takipte her hastalık yanıt değerlendirme skoru açısından daha kötü yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Metotreksat başlanmış yeni tanı RA hastalarının bir yıl takip edildiği bir çalışmada da tedavi başlangıcında obez olan hastaların bir yıl sonunda daha yüksek HAQ skoruna [adj regression coefficient 0.13 (95% 0.06, 0.20)] ve DAS28 skoruna [adj regression coefficient 0.17 (95% CI 0.04, 0.31)] sahip olma ihtimallerinin olduğu bulunmuştur (155). Refrakter olmanın üç farklı bDMARD grubuna maruz kalma olarak tanımlandığı Britanya'da biyolojik ajan kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada TNFi başlangıcı sırasında obezitenin refrakter hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (HR 1.2 for VKİ \geq 30; 95%CI 1.0 - 1.4) (8). Bununla birlikte obezitenin D2T-RA ile ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (10, 13, 138, 140, 141, 156). Çalışmamızda hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki VKİ değerleri karşılaştırılmış ve diğer çalışmalarla benzer şekilde D2T-RA olan hastalarda daha yüksek VKİ değerinin olduğu görülmüştür. D2T-RA hastalar ve diğerlerinin güncel VKİ değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da her iki grup arasında ortalama VKİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (26 (5.9)kg/m² vs. 24.9 (4.8) kg/m² ; p =0.17) (14). Çalışmamızda hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasındaki VKİ değerleri karşılaştırılmış ve diğer çalışmalarla benzer şekilde yüksek VKİ değerinin D2T olma riskini arttırdığı görülmüştür.

RA'lı hastalarda fibromiyaljinin daha kötü DAS28, HAQ ve SF-36 skorları ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterilmiştir (157). Yapılan bir çalışmada güncel eşlik eden fibromiyaljinin D2T-RA hastalarında daha sık olduğu saptanmıştır (% 38'e karşılık % 9, p <0.001) (140). Diğer bir çalışmada b/tsDMARD başlangıcı sırasında fibromiyaljinin D2T-RA'ya ilerleyişi öngördüren faktörlerden olduğu bildirilmiştir

(141). Çalışmamızın en önemli eksik yönlerinden biri fibromiyaljinin değerlendirilememiş olmasıdır.

Tanım gereğince D2T-RA hastalar tedavi değişikliği ya da yaşam tarzı değişikliği sonrası düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona ulaşılması durumunda D2T olma özelliklerini karşılamazlar. Ancak bu hastaların D2T RA durumuna geri dönüş açısından yakın takibi önerilmiştir (158). D2T-RA tanımlaması hastaların kesitsel olarak tanımlanmasına dayalıdır. RA ve hastalık aktivitesi dalgalı şekilde seyredebilir. D2T tanımlamasının özellikle hastalık aktivitesini içeren ikinci kriterinin kesitsel olarak değerlendirilmesi, hastanın uzun süreli olan kliniğinden daha farklı sonuçlara yol açabilir. Hastalığın dalgalı seyri de göz önüne alındığında D2T-RA tanımlamasının daha uzun ve kronik bir süreci içermesi daha doğru bir yaklaşımdır. Bizim çalışmamızdaki 117 RA hastanın çalışma vizitini takiben ortalama 3 ay sonra kontrol vizitleri vardı. Bu hastaların 21'i çalışma vizitinde D2T-RA olarak değerlendirilirken takip vizitlerinde D2T-RA kriterlerini karşılamadığı görülmüştür. Çalışma vizitinde D2T-RA olarak değerlendirilen 33 hasta izlem vizitinde de D2T-RA grubundadır. Çalışma vizitinde DTR-RA olarak değerlendirilmeyen 4 hasta ise izlem vizitinde D2T-RA grubundadır. Literatürde bu konuda bilgi yetersizdir.

Çalışmamızda b/tsDMARD başlangıcı öncesinde kullanılan ksDMARD ve steroid kullanımı açısından D2T-RA olan ve olmayan hastalar arasında fark görülmemiştir. Kore'de 2.321 hasta ile yapılan çalışmada ise b/tsDMARD öncesi metotreksat, sülfasalazin ve leflunomid kullanımı D2T-RA hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (136). İspanya'dan bildirilen çok merkezli 631 RA hastasını içeren bir çalışmada tanı anında reçete edilen ksDMARD ve steroid kullanımı açısından D2T olan ve olmayan hastalar arasında bizim çalışmamızla benzer şekilde farklılık saptanmamıştır (138).

Çalışmamızda D2T-RA hastaları b/tsDMARD başlangıcı sırasında daha yüksek DAS28-ESR skoruna sahipti. İspanya'da yapılan üç merkezdeki RA tanısı alan hastaların tanı anındaki hastalık aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, D2T-RA ile tanı anındaki DAS28-ESR arasında ilişki saptanmazken, yüksek HAQ ile D2T-RA arasında ilişki gösterilmiştir (OR= 1.89 (GA 1.14 - 3.16) p= 0.01) (138). R.Watanebe ve arkadaşları tarafından yapılan, bazal DAS28-ESR skorlarının karşılaştırıldığı

retrospektif bir çalışmada, çok değişkenli analizde bazal DAS28-ESR skoru ile D2T-RA olma arasında ilişki saptanmıştır (OR 1.24, GA 1.02–1.50, $p=0,03$) (10).

James M. Gwinnut ve arkadaşları tarafından hastalarda inflamasyon ve engelliliğin çoğu zaman korele olmadığı gözlemlendiğinden düşük inflamasyon, yüksek engellilik ile seyreden RA hasta grubunun tanınması amacıyla yeni tanı RA hastalarının dahil edildiği 3 kohortu içeren bir çalışma yapılmıştır (159). Yaklaşık 10 yıllık takiple hastalar HAQ ve DAS28 seyirlerine göre gruplara ayrılmış ve DAS28’de iyileşme olurken HAQ skorunun görece stabil olduğu görülmüştür (159). Yaşlılık, kadın cinsiyet, daha şiddetli ağrı, yorgunluk ve depresif belirtilerin yüksek HAQ ile seyreden grupta olma ihtimalinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Uzun süreli engelliliğin önlenmesi için ağrı, depresif belirtiler, yorgunluk gibi durumlara erken müdahale edilmesi önerilmiştir (159). Çalışmamızda başlangıçta HAQ skoru yüksek hastaların D2T-RA olma ihtimalinin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak hastaların bu dönemdeki erozyon varlığı, eşlik eden tüm komorbiditeler, depresyon, yorgunluk gibi durumlar değerlendirilmemiştir.

R. Watanebe ve arkadaşları tarafından yapılan D2T hastalığı predikte eden faktörlerin araştırıldığı çalışmada D2T-RA hastaları seçilirken HAQ dikkate alınmamıştır (10). Ancak bu çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde D2T hastaların başlangıç vizitlerinde yüksek HAQ skoruna sahip olduğu saptanmıştır [1.25 (0.63–1.88), 0.63 (0.25–1.25); $p < 0.05$]. D2T hastaların değerlendirme vizitlerinde HAQ skorlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da yine D2T-RA hastalarının daha yüksek HAQ skoruna sahip olduğu görülmüştür [1.8 (1.4–2.1), 1.0 (0.5–1.4) $p<0.001$] (140). A. Bertsias ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da b/tsDMARD başlangıcı sırasında mHAQ skorları yine D2T-RA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [0.87 (0.57). 0.97 (0.57) $p=0.040$] (141).

D2T-RA hastaların b/tsDMARD başlangıç vizitlerindeki özelliklerinin de karşılaştırıldığı bir çalışmada, tüm hastaların DAS28 ortalamasının 5,66 (1,22) olduğu ve tedavi sonrası 6. aydaki DAS28 skorları değerlendirildiğinde DAS28 skorunda 1,2 ‘den az değişim olmasının D2T-RA ile ilişkili olduğu bulunmuştur (141). Çalışmamızda DAS28 skorunda 1,2’lik değişim açısından iki grup arasında anlamlı

fark bulunmamakla birlikte D2T-RA hastalarının bu dönemdeki DAS28 skorlarının diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda çok değişkenli analizde D2T olmakla ilişkili tek faktör b/tsDMARD başlangıcı sırasında HAQ skorunun > 1 olması olarak görülmüştür. D2T RA ile farklı çalışmalarda D2T olmakla ilişkili farklı faktörler gösterilmiştir (10, 136, 138, 139, 160). D2T hastaların bazılarının inflamasyonun kontrol edilemediği bazılarının ise eşlik eden ağrı sendromları ya da komorbiditeler nedeniyle iki ve üzerinde ilaca rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı düşünüldüğünde bu şaşırtıcı değildir. D2T RA olmayı öngördüren faktörlerin önceden bilinmesi durumunda risk grubunda olan hastalara daha sıkı kontrol uygulanarak hastalığın kontrolsüz gidişi önlenebilir. Ancak mevcut çalışmalarla bu risk faktörlerinin ne olduğunu söylemek mümkün değildir.

Çalışmamızın güçlü yönleri görece çok sayıda hasta ile yapılmış, gerçek yaşam verisi olmasıdır. Dahil edilen hastaların çoğu hastalık seyri ile ilgili yorum yapılabilecek uzun süre takip edilmiş hastalardır. Kesitsel bir çalışma olsa da, takip viziti içeren 3-6 aylık bir prospektif izlemi vardır.

Çalışmanın kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Bunun yanında en önemli kısıtlılığı verilere ulaşılamaması nedeniyle D2T ile ilişkili olabilecek fibromiyalji, depresyon gibi durumlar çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak; son yıllarda RA tedavisindeki farklı moleküller, farklı mekanizmaları olan ilaçların yer aldığı gelişmiş tedavi seçenekleri günlük pratiğimize girmiş olsa da, hala önemli bir hasta grubunda istenilen hastalık kontrolü sağlanamamaktadır. D2T-RA terimi bu hastaları tanımlamak için oluşturulmuş olmakla birlikte, mevcut tanımlamayla kronik bir süreçten ziyade kesitsel bir dönemi yansıtmaktadır. Bu nedenle bu tanımlamanın da ileriki yıllarda güncellenmeye ihtiyacı vardır. Diğer yandan, D2T-RA'ya neden olabilecek RA ilişkili ya da RA dışı faktörlerin belirlenmesi, bu hastaların yönetimi için yol gösterici olacaktır. Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen b/tsDMARD kullanan 487 RA hastasının %37,1 D2T-RA kriterlerini (her üç kriteri de) karşılamaktaydı.
2. D2T-RA hastalarda ikinci kriteri sağlama nedenlerine bakıldığında ortaları hastalık aktivitesi 113 (%62,4), yaşam kalitesinde azalmaya neden olan RA semptomları 114 (%62,9) ve aktif hastalık düşündürülen bulgular 119(%65,7) hastada mevcuttu. Hastaların 55 (%30,4)'inde steroid dozu (prednizolon) 7,5 mg/gün ve altına düşülemedi.
3. D2T-RA olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, her iki grup arasında RF pozitifliği (%79 vs. %72,9; p=0,25), ACPA pozitifliği (%59,1 vs. %56,2; p=0,64), RF ve/veya ACPA pozitifliği (%86,9 vs. %81,9; p=0,14) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.
4. RA hastaların yaklaşık yarısında eşlik eden komorbiditeler vardı. D2T-RA hastalarında, olmayanlara kıyasla hipertansiyon (% 48,6 vs. % 30,4 ; p< 0,001) ve koroner arter hastalığı (%11 vs. %3,9 ; p= 0,017) istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı.
5. RA hastalarında b/tsDMARD başlangıcı sırasında ksDMARD kullanımlarına bakıldığında; metotreksat (%85,6) en sık kullanılan ajandı. D2T olan ve olmayan hasta grupları arasında b/ts DMARD başlangıcındaki ksDMARD kullanan hasta oranları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hastaların sadece %28,5'i ksDMARD monoterapisi alıyordu.
6. Hastaların b/tsDMARD başlangıcı sırasında %92,6'sı steroid kullanıyordu. D2T olan ve olmayan hastalarda arasında steroid kullanım oranı açısından anlamlı fark yoktu.
7. b/tsDMARD başlangıcı sırasında D2T-RA grubunda DAS28-ESH değerleri, D2T olmayan RA hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (5,21 (4,42-5,95)vs. 4,84 (4,04-5,73); p = 0,025).
8. b/tsDMARD başlangıcı sırasında D2T-RA grubunda ortalama VKİ, D2T olmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (29,8±6,9 vs. 28,6±6,4; p=0,02).

9. İlk b/tsDMARD başlangıç tarihinden itibaren 3. ay (+3ay kadar) vizitindeki kontrol DAS28 ve HAQ skorları karşılaştırıldığında, D2T olan hastaların ortanca DAS28-ESH skorları ve ortanca HAQ skorları D2T olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti sırasıyla [DAS28-ESR 3,44 (2,45- 4,55) vs. 2,77 (1,9- 3,36) ;p= 0,001] ve [HAQ 0,62 (0,25- 1,17) vs. 0,35 (0,05- 1,05); p= 0,048].
10. b/tsDMARD tedavileri başlangıcında D2T olmayı predikte ettirmeyi sağlayacak faktörlerin araştırılması için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldığında b/tsDMARD başlangıcındaki HAQ puanı ≥ 1 olmasının D2T-RA için bir faktör olduğu görüldü (OR 2,08 (1,17-3,69) p= 0,012).
11. Çalışmamızdaki 117 RA hastanın çalışma vizitini takiben ortalama 3 ay sonra kontrol vizitleri vardı. Bu hastaların 21'i çalışma vizitinde D2T-RA olarak değerlendirilirken takip vizitinde D2T-RA kriterlerini karşılamadığı görülmüştür.

Öneriler

- RA tedavisindeki gelişmelere rağmen hala önemli oranda hastada istenilen hastalık kontrolü sağlanamamaktadır. D2T-RA hastalarının ve ilişkili faktörleri tanımlanması, bu hastaların yönetimi için gereklidir.
- D2T-RA tanımlanmasında özellikle ikinci kriteri sağlama nedenlerine bakıldığında RA hastalık aktivitesi kadar, yaşam kalitesinde azalmaya neden olan RA semptom ve bulguları da önemlidir. Hastaların değerlendirilmesinde ve yönetiminde hastalık aktivitesi dışında hastalık ilişkili bu semptom ve bulguların da göz önüne alınması gerekir.
- Çalışmamızda HT ve KAH gibi komorbiditeler D2T-RA hastalarında daha sıktır. Hastalık kontrolü tam sağlanamayan D2T-RA hastalarında eşlik eden hipertansiyon ve KAH morbidite ve mortalite artışına neden olabilir. D2T-RA hastalarının yönetiminde komorbiditelerin tedavisi de yönetimin bir parçası olmalıdır.

- D2T-RA hastalarında VKİ daha yüksek saptanmıştır. RA hastalarında obezitenin önlenmesi ve hastaların kilo vermesi tedavi yönetiminin bir parçası olmalıdır.
- b/tsDMARD başlangıcındaki HAQ puanı ≥ 1 olmasının D2T-RA için bir faktör olması, bu hastaların erken tespiti açısından yol gösterici olabilir. Ayrıca bu hastalarda fonksiyonel durumun, hastalık aktivitesi kadar önemli ve belirleyici olduğunu göstermektedir.
- Kesitsel olarak D2T-RA olarak tanımlanan hastaların takip vizitlerinde durumlarının değişmesi, D2T-RA tanısının kronik bir süreçten ziyade kesitsel bir dönemi yansıttığı ve bu tanımlamada ileriki yıllarda güncelleme ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae S-C, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(10):591-602.
2. Gravallesse EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(6):529-42.
3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*. 2020;40(1).
4. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(7):10018-31.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(1):3-15.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):3-18.
7. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(7):966-9.
8. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, Watson KD, Lunt M, Buch MH, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(10):1405-12.
9. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, Van Der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(1):31-5.
10. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, Murakami K, Tanaka M, Ohmura K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunological Medicine*. 2022;45(1):35-44.
11. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2022;42(11):1947-54.
12. Hirano Y, Hasegawa J, Kosugiyama H, Kihira D, Hattori K. POS0450 INCIDENCE RATES OF DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID

ARTHRITIS IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):455.1-.

13. M. Novella-Navarro¹, V. Ruiz-Esquide³, G. Torres-Ortiz¹, C.A. Chacur³, C. Tornero^{1,2}, E. Fernández-Fernandez^{1,2}, I. Monjo^{1,2}, R. Sanmartí³, C. Plasencia-Rodríguez^{1,2}, A. Balsa^{1,2}. A paradigm of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: subtypes and early identification. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023;41:1114-9.
14. Sophie Hecquet¹, Alice Combier¹, Alexia Steelandt¹, Marion Pons¹, Daniel Wendling², Anna Molto¹, Corinne Miceli-Richard¹, Yannick Allanore¹, Jérôme Avouac¹. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in a French single-centre hospital. *Rheumatology*. 2023;00:1-9.
15. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
16. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022;63(2):138-51.
17. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1316-22.
18. Symmons DP. Looking back: rheumatoid arthritis--aetiology, occurrence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44 Suppl 4:iv14-iv7.
19. Hyndman IJ. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(4):417-9.
20. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2011;27(1):1-10.
21. Tuncer T. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Archives of Rheumatology*. 2018;33(2):128-36.
22. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400.
23. Yamada S, Nagafuchi Y, Fujio K. Pathophysiology and stratification of treatment-resistant rheumatoid arthritis. *Immunological Medicine*. 2023:1-12.
24. Shi J, Van De Stadt LA, Levarht EWN, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA, et al. Brief Report: Anti-Carbamylated Protein Antibodies Are Present in Arthralgia Patients and Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(4):911-5.

25. Joshua V, Loberg Haarhaus M, Hensvold A, Wähämaa H, Gerstner C, Hansson M, et al. Rheumatoid Arthritis-Specific Autoimmunity in the Lung Before and at the Onset of Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(11):1910-22.
26. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology.* 2017;17(1):60-75.
27. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000;39(suppl_1):24-9.
28. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;60(4):916-23.
29. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(1):30-7.
30. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1987;30(11):1205-13.
31. Gregersen PK, Shen M, Song QL, Merryman P, Degar S, Seki T, et al. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1986;83(8):2642-6.
32. Gregersen PK, Shen M, Song QL, Merryman P, Degar S, Seki T, et al. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1986;83(8):2642-6.
33. Ishigaki K, Lagattuta KA, Luo Y, James EA, Buckner JH, Raychaudhuri S. HLA autoimmune risk alleles restrict the hypervariable region of T cell receptors. *Nature Genetics.* 2022;54(4):393-402.
34. Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, Plenge RM, Oksenberg JR, et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):30-8.
35. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1199-209.
36. Van Der Helm-Van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Research & Therapy.* 2008;10(2):205.

37. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, Schreuder GM, Breedveld FC, Huizinga TW, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3058-62.
38. Mouterde G, Lukas C, Goupille P, Flipo R-M, Rincheval N, Daurès J-P, et al. Association of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and/or Rheumatoid Factor Status and Clinical Presentation in Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort. *The Journal of Rheumatology.* 2014;41(8):1614-22.
39. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(10):903-7.
40. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends in Genetics.* 2011;27(3):116-25.
41. Karlson EW, Deane K. Environmental and Gene-Environment Interactions and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2012;38(2):405-26.
42. Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environmental Epigenetics.* 2018;4(2).
43. Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev.* 2012;11(8):604-9.
44. Gomez-Cabrero D, Almgren M, Sjöholm LK, Hensvold AH, Ringh MV, Tryggvadottir R, et al. High-specificity bioinformatics framework for epigenomic profiling of discordant twins reveals specific and shared markers for ACPA and ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Genome Medicine.* 2016;8(1).
45. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):347-69.
46. SYMMONS DPM, BARRETT EM, BANKHEAD CR, SCOTT DGL, SILMAN AJ. THE INCIDENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE UNITED KINGDOM: RESULTS FROM THE NORFOLK ARTHRITIS REGISTER. *Rheumatology.* 1994;33(8):735-9.
47. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2019;56(3):333-45.
48. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care & Research.* 2008;59(9):1241-8.

49. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
50. Hernández Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1990;1(4):285-91.
51. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26(1):47-54.
52. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(6):503.e1-.e9.
53. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene–environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA–DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(10):3085-92.
54. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, Vries RRd, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1990;49(12):980-2.
55. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(10):1488-92.
56. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, Malmström V, Klareskog L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(11):645-53.
57. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2662-72.
58. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*. 2010;81(2):223-30.
59. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
60. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *Journal of Experimental Medicine*. 2016;213(10):1937-50.

61. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(1):72-7.
62. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant Micronutrients and Risk of Rheumatoid Arthritis in a Cohort of Older Women. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(4):345-54.
63. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3804-12.
64. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(1):R16.
65. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology*. 2014;54(3):487-93.
66. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):279-83.
67. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).
68. Sande MGHvd, Hair MJHd, Leij Cvd, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):772-7.
69. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 2017;542(7639):110-4.
70. Kongpachith S, Lingampalli N, Ju CH, Blum LK, Lu DR, Elliott SE, et al. Affinity Maturation of the Anti-Citrullinated Protein Antibody Paratope Drives Epitope Spreading and Polyreactivity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(4):507-17.
71. Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila J, Weidner D, Lämmle KF, Rothe T, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature*. 2019;572(7771):670-5.
72. Wei K, Korsunsky I, Marshall JL, Gao A, Watts GFM, Major T, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology. *Nature*. 2020;582(7811):259-64.

73. Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC-N, Tomofuji Y, Okada Y, et al. ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts. *Nature Immunology*. 2022;23(9):1330-41.
74. Orange DE, Yao V, Sawicka K, Fak J, Frank MO, Parveen S, et al. RNA Identification of PRIME Cells Predicting Rheumatoid Arthritis Flares. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):218-28.
75. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2018;46(4):211-5.
76. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):Itc1-itc16.
77. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):38-43.
78. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018;45(2):237-55.
79. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102776.
80. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum*. 1990;33(6):761-7.
81. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):191-209; quiz 10-2.
82. Goldberg J, Pinals RS. Felty syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1980;10(1):52-65.
83. Golding JR, Hamilton MG, Gill RS. ARTERITIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Br J Dermatol*. 1965;77:207-10.
84. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722-32.
85. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2143-54.
86. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I, Margiotta DPE, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):204.

87. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2221-8.
88. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7915340.
89. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1076-84.
90. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*. 2021;48(1):25-34.
91. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(2):102735.
92. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18001.
93. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(9):1580-8.
94. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
95. Gerlag DM, Raza K, Van Baarsen LGM, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(5):638-41.
96. Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22(1):103217.
97. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1659-66.
98. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink H.W., van de Stadt R.J., van der Horst-Bruinsma I.E., de Koning M.H.M.T., Habibuw M.R., Vandenbroucke J.P. and Dijkmans B.A.C. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(2):380-6.

99. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndongo-Thiam N, Offer G, Miossec P, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(7):1425-31.
100. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid Factor as a Potentiator of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Mediated Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(4):813-21.
101. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
102. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis - are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):180-6.
103. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7.
104. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
105. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381-90.
106. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540-55.
107. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):3-6.
108. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1702-5.
109. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.

110. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3 Suppl 59):S18-27.
111. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 3(Suppl 3):iii56-60.
112. Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, et al. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(6):826-34.
113. Duarte C, Santos E, Kvien TK, Dougados M, De Wit M, Gossec L, et al. Attainment of the Patient-acceptable Symptom State in 548 patients with rheumatoid arthritis: Influence of demographic factors. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105071.
114. Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, Di Carlo M, De Angelis R. Patient Acceptable Symptom State in Self-Report Questionnaires and Composite Clinical Disease Index for Assessing Rheumatoid Arthritis Activity: Identification of Cut-Off Points for Routine Care. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-8.
115. Singh V, Fiedler B, Huang S, Oh C, Karia RJ, Schwarzkopf R. Patient Acceptable Symptom State for the Forgotten Joint Score in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2022;37(8):1557-61.
116. Lubrano E, Scriffignano S, Azuaga AB, Ramirez J, Canete J, Perrotta FM. Assessment of the Patient Acceptable Symptom State (PASS) in psoriatic arthritis: association with disease activity and quality of life indices. *RMD Open*. 2020;6(1):e001170.
117. de Wolff L, Vissink A, van Nimwegen JF, van Zuiden G, Mossel E, Olie L, et al. Patient Acceptable Symptom State (PASS) in patients with primary Sjögren's syndrome in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2303-9.
118. Dawes PT, Symmons DP. Short-term effects of antirheumatic drugs. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1992;6(1):117-40.
119. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):806-12.
120. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1771-4.
121. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(5):276-89.

122. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):861-70.
123. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1921-3.
124. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R784-95.
125. Tak PP. Analyzing synovial tissue samples. What can we learn about early rheumatoid arthritis, the heterogeneity of the disease, and the effects of treatment? *J Rheumatol Suppl.* 2005;72:25-6.
126. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meijers KA, Brand R, et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):217-25.
127. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):27-35.
128. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis--the window narrows. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):406-10.
129. Burgers LE, Raza K, Van Der Helm - Van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019;5(1):e000870.
130. Wei M, Chu C-Q. Prediction of treatment response: Personalized medicine in the management of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2022;36(1):101741.
131. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26.
132. Szostak B, Machaj F, Rosik J, Pawlik A. Using pharmacogenetics to predict methotrexate response in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(7):617-26.
133. Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, Navarro-Compán V, Cabrera-Alarcón JL, Peiteado-López D, et al. Clinical predictors of multiple failure to

- biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1).
134. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22-32.
 135. Bécède M, Alasti F, Gessl I, Haupt L, Kerschbaumer A, Landesmann U, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(2):211-7.
 136. Jung J-Y, Lee E, Kim J-W, Suh C-H, Shin K, Kim J, et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Research & Therapy*. 2023;25(1).
 137. David P, Di Matteo A, Hen O, Dass S, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, et al. Poly-refractory Rheumatoid Arthritis: An Uncommon Subset of Difficult to Treat Disease with Distinct Inflammatory and Non-inflammatory Phenotypes. *Arthritis & Rheumatology*.n/a(n/a).
 138. Leon L, Madrid-Garcia A, Lopez-Viejo P, González-Álvaro I, Novella-Navarro M, Freites Nuñez D, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA): clinical issues at early stages of disease. *RMD Open*. 2023;9(1):e002842.
 139. Garcia-Salinas R, Sanchez-Prado E, Mareco J, Ronald P, Ruta S, Gomez R, et al. Difficult to treat rheumatoid arthritis in a comprehensive evaluation program: frequency according to different objective evaluations. *Rheumatology International*. 2023.
 140. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, Lafeber FPJG, Jacobs JWG, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology*. 2020;60(8):3778-88.
 141. Bertias A, Flouri ID, Repa A, Avgoustidis N, Kalogiannaki E, Pitsigavdaki S, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(1):e003808.
 142. Morgacheva O, Furst DE. Women are from venus, men are from Mars: do gender differences also apply to rheumatoid arthritis activity and treatment responses? *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012;18 5:259-60.
 143. Svensson B, Andersson M, Forslind K, Ajeganova S, Hafström I. Persistently active disease is common in patients with rheumatoid arthritis, particularly in women: a long-term inception cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(6):448-55.

144. Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, Paulus HE. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naive seropositive early rheumatoid arthritis cohort: does gender matter? *J Rheumatol*. 2010;37(12):2475-85.
145. Carmona L, Aurrecochea E, García de Yébenes MJ. Tailoring Rheumatoid Arthritis Treatment through a Sex and Gender Lens. *J Clin Med*. 2023;13(1).
146. Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: a retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):86-96.
147. Willemze A, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(3):144-52.
148. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JKd, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(7):1333-7.
149. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, Van Der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(1):20-33.
150. Tidblad L, Westerlind H, Delcoigne B, Askling J, Saevarsdottir S. Comorbidities and chance of remission in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate as first-line therapy: a Swedish observational nationwide study. *RMD Open*. 2023;9(4).
151. Tidblad L, Westerlind H, Delcoigne B, Askling J, Saevarsdottir S. Comorbidities and treatment patterns in early rheumatoid arthritis: a nationwide Swedish study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002700.
152. Giollo A, Zen M, Larosa M, Astorri D, Salvato M, Calligaro A, et al. Early characterization of difficult-to-treat rheumatoid arthritis by suboptimal initial management: a multicentre cohort study. *Rheumatology*. 2023;62(6):2083-9.
153. Dey M, Nagy G, Nikiphorou E. Comorbidities and extra-articular manifestations in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: different sides of the same coin? *Rheumatology*. 2022;62(5):1773-9.
154. Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Andersen KM, Boire G, Pope JE, et al. Overweight, Obesity, and the Likelihood of Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results From a Multicenter Prospective Cohort Study. *Arthritis Care & Research*. 2018;70(8):1185-91.

155. Witkam R, Gwinnutt JM, Humphreys J, Verstappen SMM. Is the relationship between deprivation and outcomes in rheumatoid arthritis mediated by body mass index? A longitudinal cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2394-401.
156. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology*. 2021;60(11):5247-56.
157. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):794-800.
158. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387.
159. Gwinnutt JM, Norton S, Hyrich KL, Lunt M, Combe B, Rincheval N, et al. Exploring the disparity between inflammation and disability in the 10-year outcomes of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4687-701.
160. Giollo A, Zen M, Larosa M, Astorri D, Salvato M, Calligaro A, et al. Early characterization of difficult-to-treat rheumatoid arthritis by suboptimal initial management: a multicentre cohort study. *Rheumatology*. 2022;62(6):2083-9.