

Romatoloji Alanında Akademik Araştırmalar

EDİTÖR
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Romatoloji Alanında Akademik Araştırmalar

EDİTÖR

Prof. Dr. Hilal Ecesoy

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-7121-17-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Reaktif Artrit	
Mehmet Nur Kaya	
BÖLÜM 2.....	15
Ailevi Akdeniz Ateşi	
Özlem Kılıç	
BÖLÜM 3.....	29
Ankilozan Spondilit	
Muhammed Canbaş	
BÖLÜM 4.....	53
Romatoid Artrit	
Zeynep Kaya	



Reaktif Artrit

Mehmet Nur Kaya¹

¹ Uzm. Dr., Hakkari Devlet Hastanesi, Orcid: 0000-0003-4368-3078

1. Tanım ve Epidemiyoloji

1.1. Tanım

Reaktif artrit, genellikle genitoüriner veya gastrointestinal bir enfeksiyonu takiben, enfeksiyon odağından uzakta gelişen inflamatuvar artrit olarak tanımlanır. Hastalık, çoğunlukla alt ekstremit eklemlerinde asimetrik oligoartrit ile seyreder ve sıklıkla sakroiliit, entezit ve daktilit gibi bulgular eşlik edebilir. Eklem bulgularına ek olarak, göz (konjonktivit, üveit), ürogenital sistem (üretirit) ve cilt (özellikle ayak tabanında püstüler lezyonlar) tutulumu da görülebilir (1). Reaktif artrit, enfeksiyonun başlamasından genellikle 1-6 hafta sonra ortaya çıkar ve enfeksiyonun kendisi eklemde saptanmaz; mikrobiyolojik testler ve eklem sıvısı kültürleri negatiftir. Hastalığın klasik tanımı, genitoüriner veya gastrointestinal enfeksiyon sonrası gelişen artriti kapsasa da, son yıllarda tanımın kapsamı genişlemiş ve farklı enfeksiyon ajanlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2).

1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Reaktif artrit, genç erişkinlerde daha sık görülür ve beyaz ırkta, HLA-B27 genine sahip bireylerde daha yaygındır. Enfeksiyon geçiren bireylerin yalnızca %1-15'inde reaktif artrit gelişir; bu da genetik yatkınlığın önemli olduğunu gösterir. Hastalığın insidansı, ABD'de yılda 100.000 kişide 3,5-5 olarak tahmin edilmektedir (3). Epidemiyolojik veriler, tanı yaklaşımlarındaki değişiklikler, enfeksiyonların şiddeti ve mikrobiyomdaki değişiklikler nedeniyle zamanla farklılık göstermektedir. En sık tetikleyici enfeksiyonlar arasında Chlamydia trachomatis (genitoüriner) ve Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia (gastrointestinal) yer alır. HIV ve diğer bakteriyel/viral enfeksiyonlar da reaktif artrit ile ilişkilendirilebilmektedir (4).

2. Patofizyoloji ve Genetik Yatkınlık

2.1. Patofizyolojik Mekanizmalar

Reaktif artrit, genellikle vücudun başka bir bölgesinde (çoğunlukla genitoüriner veya gastrointestinal sistemde) gelişen enfeksiyonu takiben ortaya çıkan aseptik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Hastalığın patogenezinde, enfeksiyon ajanlarının (örneğin Chlamydia trachomatis, Salmonella, Shigella) eklemde canlı olarak bulunmamasına rağmen, bakteri antijenleri, DNA, RNA ve lipopolisakkarit gibi mikrobiyal bileşenlerin eklemde tespit edilmesi önemli rol oynar. Bu antijenik materyaller, eklemde bağışıklık sistemini uyarak inflamatuvar yanıtı başlatır. Özellikle antijen sunan hücrelerin ve lenfositlerin eklemdeki immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Moleküler taklit (molecular mimicry) hipotezi, mikrobiyal antijenlerin konak dokulara benzerliği nedeniyle otoimmün yanıtı tetikleyebileceğini öne sürse de, bu konuda kesin kanıtlar henüz elde edilememiştir (5).

2.2. Genetik Yatkınlık (HLA-B27 ve Diğerleri)

Reaktif artrit gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir rol oynar. En belirgin genetik risk faktörü HLA-B27 genine sahip olmaktır. HLA-B27 taşıyıcılarında reaktif artrit gelişme riski belirgin şekilde artar, ancak bu genin hastalığı nasıl tetiklediği tam olarak aydınlatılamamıştır. HLA-B27'nin klasik antijen sunumunun ötesinde, bağışıklık mekanizmalarını etkileyerek hastalığa yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (5). Ayrıca, reaktif artritli hastaların monositlerinde proanjiyojenik faktörler (örneğin IP10, ENA-78, IL-8) gibi bazı genlerin farklı şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu genler, konak hücre düzeyinde hastalığa yatkınlıkta rol oynayabilir (6).

2.3. Diğer Genetik ve Moleküler Faktörler

Reaktif artrit patogeneğinde, HLA-B27 dışında da çeşitli genetik faktörler ve immün yanıtı düzenleyen genler rol oynayabilir. Özellikle sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler ile ilişkili genlerdeki farklılıklar, hastalığın gelişiminde etkili olabilir. Ayrıca, eklemdeki inflamasyonun şiddeti ve süresi, bireyin genetik yapısı ile yakından ilişkilidir (6).

3. Klinik Bulgular ve Ekstraartiküler Belirtiler

3.1. Eklem Bulguları

Artrit Özellikleri: Reaktif artrit genellikle alt ekstremit eklemlerinde, asimetrik oligoartrit şeklinde başlar. En sık diz, ayak bileği ve kalça eklemleri etkilenir; el bileği, dirsek, omuz, metatarsofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler de tutulabilir (7).

Oligoartrit ve Monoartrit: Hastaların çoğunda 2-4 eklem tutulumu (oligoartrit) görülürken, bazı olgularda tek eklem tutulumu (monoartrit) veya daha nadiren çoklu eklem tutulumu (poliartrit) gelişebilir (7).

Aksiyel Tutulum: Sakroiliit ve spondilit gibi omurga ve sakroiliak eklem tutulumu da görülebilir (8).

Entezit ve Daktilit: Topuk, Aşil tendonu ve diğer entezis bölgelerinde entezit (tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerinde inflamasyon) ve parmaklarda daktilit ("sosis parmak") sık rastlanan bulgulardır (8).

Ağrı ve Fonksiyon Kaybı: Artrit genellikle ağrılıdır ve eklemde şişlik, hareket kısıtlılığı ve bazen kaslarda geçici atrofiye yol açabilir (7).

3.2. Ekstraartiküler Bulgular

Göz Bulguları: Konjonktivit ve ön üveit, reaktif artrit klasik triadında yer alır ve hastaların bir kısmında gözde kızarıklık, ağrı ve görme bulanıklığı ile ortaya çıkabilir (9).

Ürogenital Bulgular: Üretrit, servisit ve prostatit gibi alt üriner sistem bulguları sık görülür. Bu bulgular, özellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar sonrası daha belirgindir (1).

Deri ve Mukozal Bulgular: Ayak tabanında püstüler lezyonlar, psoriasiform döküntüler, keratoderma blenorrhagicum ve ağızda mukozal ülserler görülebilir (10).

Gastrointestinal Bulgular: Özellikle enterik enfeksiyonları takiben ishal, karın ağrısı ve alerjik semptomlar gibi bulgular eşlik edebilir (4).

Diğer Bulgular: Nadir olarak kalp tutulumu, ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler de tabloya eklenebilir (8).

3.3. Klinik Seyir ve Değişkenlik

Başlangıç ve Seyir: Klinik bulgular genellikle enfeksiyondan 1-6 hafta sonra başlar. Hastalığın seyri çoğunlukla kendiliğinden düzelici (self-limiting) olsa da, bazı hastalarda kronikleşebilir ve spondiloartrit tablosuna ilerleyebilir (11).

Çocuklarda Klinik Özellikler: Çocuklarda reaktif artrit genellikle kalça ve diz eklemlerinde monoartrit şeklinde başlar. Mycoplasma pneumoniae gibi etkenlerle ilişkilidir ve çoğunlukla iyi seyirlidir (8).

4. Tetikleyici Enfeksiyonlar

4.1. Sık Görülen Tetikleyici Enfeksiyonlar

Gastrointestinal Enfeksiyonlar: Yersinia, Salmonella, Shigella ve Campylobacter gibi enterik bakteriler reaktif artrit en sık tetikleyicileri arasındadır. Bu bakterilerle enfekte olan bireylerde, özellikle HLA-B27 pozitif olanlarda, reaktif artrit gelişme riski artar (12).

Genitoüriner Enfeksiyonlar: Chlamydia trachomatis, reaktif artrit önemli bir nedeni olup, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkabilir. Gonokok (Neisseria gonorrhoeae) da olası bir tetikleyicidir (13).

Solunum Yolu Enfeksiyonları: Chlamydia pneumoniae, reaktif artritli hastaların yaklaşık %10'unda tetikleyici olarak saptanmıştır. Ayrıca, COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu sonrası da reaktif artrit vakaları bildirilmiştir (13).

4.2. Diğer Tetikleyici Enfeksiyonlar

Streptokok ve Stafilokok: Grup A streptokoklar ve Staphylococcus aureus da reaktif artrit tetikleyebilir. Poststreptokokal reaktif artrit, klasik formdan bazı klinik farklılıklar gösterebilir (9).

Tüberküloz ve iBCG: Ekstraartiküler tüberküloz (Poncet hastalığı) ve mesane kanseri tedavisinde kullanılan intravezikal BCG (iBCG) uygulaması sonrası da

reaktif artrit gelişebilir. Bu durumlar, enfeksiyon ilişkili artritler spektrumunda değerlendirilir (7).

Diğer Viral ve Bakteriyel Etkenler: HIV ve çeşitli viral/bakteriyel enfeksiyonlar da reaktif artrit ile ilişkilendirilebilir (8).

4.3. Enfeksiyonun Klinik Seyre Etkisi

Tetikleyici enfeksiyonun türü, reaktif artrit klinik tablosunu genellikle belirgin şekilde etkilemez. Ancak, örneğin Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sonrası gelişen reaktif artritte ateş daha az görülürken, enterik veya streptokokal enfeksiyonlarda ateş daha sık gözlenmiştir.

Enfeksiyonun semptomatik olması şart değildir; hastaların önemli bir kısmında tetikleyici enfeksiyon belirgin bulgu vermeyebilir (13).

4.4. Tanı ve Yönetimde Enfeksiyonun Rolü

Tetikleyici enfeksiyonun tanımlanması, reaktif artrit tanısında ve tedavisinde önemlidir. Özellikle Chlamydia trachomatis enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Enterik enfeksiyonlarda ise antibiyotiklerin rolü daha belirsizdir (8).

5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

5.1. Tanı Kriterleri ve Klinik Yaklaşım

Klinik Tanı: Reaktif artrit tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır. Tipik olarak, gastrointestinal veya genitoüriner bir enfeksiyondan 1-6 hafta sonra gelişen asimetrik oligoartrit, inflamatuvar bel ağrısı ve ekstraartiküler bulgular (örneğin üveit, deri lezyonları, üretrit) ile karakterizedir (1).

Laboratuvar Bulguları: Eklem sıvısı ve kan kültürlerinde mikrobiyal üreme saptanmaz; tanıda serumda enfeksiyon etkenine karşı antikorların varlığı destekleyici olabilir (6). HLA-B27 pozitifliği tanıyı destekler ve prognoz hakkında bilgi verebilir (6).

Enfeksiyon Kanıtı: Tanı için yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun (özellikle idrar yolu veya gastrointestinal sistem) öyküsü önemlidir. Chlamydia için idrar/üretra/serviks örneklerinde, enterik enfeksiyonlar için dışkıda bakteri aranması önerilir (3,8).

Görüntüleme ve Diğer Testler: Radyolojik olarak sakroiliit veya entezit bulguları saptanabilir. Spesifik bir biyobelirteç yoktur, ancak inflamasyon göstergeleri (ESR, CRP) genellikle yüksektir (6,10).

5.2. Ayırıcı Tanı

Septik Artrit: Septik artritte eklem sıvısında mikrobiyal üreme ve sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, lökositoz) ön plandadır. Reaktif artritte ise eklem sıvısı sterildir ve sistemik enfeksiyon bulguları genellikle yoktur (4).

Diğer Spondiloartritler: Ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artritler ile klinik benzerlikler gösterir. Ancak reaktif artritte enfeksiyon öyküsü ve ekstraartiküler bulgular daha belirgindir (1,2).

Streptokok ve Lyme Hastalığı: Streptokok ilişkili artritler ve Lyme hastalığı da enfeksiyon sonrası artrit yapabilir ve antibiyotik tedavisine yanıt verir. Bu hastalıklar laboratuvar testleriyle ayırt edilebilir (3).

SAPHO Sendromu ve Diğer Enfeksiyon İlişkili Artritler: SAPHO sendromu ve atipik organizmalarla gelişen artritler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (9).

5.3. Tanıdaki Zorluklar ve Yeni Yaklaşımlar

Tanı Zorlukları: Reaktif artrit için evrensel olarak kabul edilmiş tanı kriterleri yoktur ve tanı çoğunlukla klinik değerlendirme ile konur. Enfeksiyonun saptanamaması veya atipik klinik bulgular tanıyı güçleştirebilir (12,13).

Biyobelirteçler ve Metabolomik Yaklaşımlar: Son yıllarda, reaktif artriti romatoid artritтен ayırmada yardımcı olabilecek metabolik biyobelirteçler (örneğin valin, lösin, arginin/lizin, fenilalanin) tanımlanmıştır (10).

6. Tedavi ve Yönetim

6.1. Genel Tedavi Yaklaşımı

Doğal Seyir ve Bilgilendirme: Reaktif artrit çoğu hastada kendiliğinden düzelme eğilimindedir, ancak bazı olgularda kronikleşebilir ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Hastalara hastalığın genellikle iyi seyirli olduğu, ancak nüks ve kronikleşme riskinin bulunduğu açıklanmalıdır (4,5,9).

İstirahat ve Eklem Koruma: Akut dönemde eklemlerin aşırı kullanılmaması, gerekirse kısa süreli istirahat önerilir. Çok şiddetli olgularda atel veya splint nadiren kullanılabilir. Fizyoterapi, kas atrofisini önlemek ve eklem fonksiyonunu korumak için önemlidir (4).

6.2. Farmakolojik Tedavi

NSAİİ'ler (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs): Akut artrit için ilk basamak tedavidir. Yeterli dozda ve yeterli süreyle kullanılmalıdır. Tüm NSAİİ'ler benzer etkilidir; yan etki profiline göre seçim yapılır (5,9).

Kortikosteroidler: Dirençli eklem tutulumunda, özellikle tek veya az sayıda eklem etkilenmişse, eklem içine kortikosteroid enjeksiyonu hızlı rahatlama

sağlar. Çoklu eklem tutulumu veya şiddetli olgularda kısa süreli sistemik kortikosteroidler (ör. prednizolon) kullanılabilir. Kronik ağrıda uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (4,5).

DMARD'lar (Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar): Akut dönemde yanıt alınamayan veya 6 aydan uzun süren olgularda sulfasalazin önerilir. Sulfasalazin, plasebo kontrollü çalışmalarda orta derecede etkili bulunmuştur. Metotreksat ve diğer DMARD'lar, sulfasalazine yanıt vermeyen hastalarda denenebilir, ancak kontrollü veri azdır (1,3,5,9).

Biyolojik Ajanlar: Anti-TNF ve IL-6 reseptör inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar, dirençli ve kronik olgularda bazı vakalarda etkili bulunmuştur; ancak bu ilaçlarla ilgili veriler sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1,7,8,9).

6.3. Antibiyotik Tedavisi

Chlamydia Kaynaklı Reaktif Artrit: Chlamydia trachomatis saptanan olgularda antibiyotik tedavisi (doksisisiklin, eritromisin veya azitromisin) önerilir. Cinsel partnerin de tedavi edilmesi nüksü önlemek için gereklidir (2).

Enterik Enfeksiyonlar: Enterik kaynaklı reaktif artritte antibiyotiklerin eklem bulgularına etkisi gösterilememiştir; bu nedenle rutin antibiyotik önerilmez (5).

6.4. Diğer Destekleyici Tedaviler

Cilt ve Göz Tutulumu: Mukozal ve cilt lezyonlarında topikal kortikosteroidler, konjonktivit veya üveitte ise lokal veya sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Göz tutulumu olan hastalarda göz hastalıkları uzmanı takibi gereklidir (4).

Rehabilitasyon: Uzun dönemde eklem hareket açıklığını ve kas gücünü korumak için rehabilitasyon ve egzersiz programları önerilir (4).

7. Prognoz ve Uzun Dönem Sonuçlar

7.1. Genel Seyir ve İyileşme Oranları

Kısa ve Orta Vadeli Sonuçlar: Reaktif artritli hastaların büyük çoğunluğunda hastalık kendiliğinden düzelir. İki yıllık takipte, hastaların neredeyse tamamı (yaklaşık %95-100) klinik olarak iyileşmiştir. İlk yıl sonunda ise hastaların %20-40'ında eklem bulguları devam edebilir, ancak bu oran ikinci yıl sonunda belirgin şekilde azalır (1).

Kronikleşme Riski: Hastaların bir kısmında hastalık kronikleşebilir veya tekrarlayan ataklar görülebilir. Özellikle HLA-B27 pozitif olanlarda kronik spondiloartrit, sakroiliit veya ankilozan spondilit gelişme riski artar (3,8).

7.2. HLA-B27 ve Diğer Risk Faktörleri

HLA-B27'nin Rolü: HLA-B27 pozitifliği, akut dönemde hastalığın daha şiddetli seyretmesine ve uzun vadede kronik eklem bulguları, sakroiliit ve ekstraartiküler komplikasyonların (ör. iritis, üveit) gelişmesine yatkınlık sağlar (4). Ancak bazı çalışmalarda, HLA-B27 varlığının hastalığın süresi ve iyileşme oranı üzerinde belirleyici olmadığı da gösterilmiştir (1).

Diğer Faktörler: Hastalığın süresi, cinsiyet, yaş, tetikleyici enfeksiyonun tipi ve başlangıçtaki eklem tutulumunun şiddeti gibi faktörler uzun dönem prognoz üzerinde belirgin bir etkiye sahip değildir (13).

7.3. Antibiyotik Tedavisinin Uzun Dönem Etkisi

Antibiyotik Kullanımı: Akut dönemde uygulanan uzun süreli antibiyotik tedavisinin (ör. 3 ay ciprofloksacin) kronik hastalık gelişimini azaltabileceği gösterilmiştir. Antibiyotik verilen grupta kronik romatizmal hastalık gelişme oranı anlamlı şekilde daha düşüktür (3). Ancak bazı antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda uzun dönem prognozda anlamlı fark saptanmamıştır (5).

7.4. Uzun Dönem Komplikasyonlar ve Fonksiyonel Sonuçlar

Kronik Spondiloartrit ve Sakroiliit: Uzun dönem takipte bazı hastalarda kronik spondiloartrit, sakroiliit ve ankilozan spondilit gelişebilir. Bu komplikasyonlar daha çok HLA-B27 pozitif ve erkek hastalarda görülür (4,5).

Eklem ve Ekstraartiküler Bulgular: Uzun vadede bazı hastalarda hafif eklem ağrıları, tekrarlayan artrit atakları, irit ve radyolojik değişiklikler (ör. sakroiliit, eklem erozyonları) kalıcı olabilir (10,11).

Kaynaklar

1. Leirisalo-Repo, M., Helenius, P., Hannu, T., Lehtinen, A., Kreula, J., Taavitsainen, M., & Koskimies, S. (1997). Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56, 516-520.
2. Selmi, C., & Gershwin, M. (2014). Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity reviews*, 13 4-5, 546-9.
3. Hamdulay, S., Glynne, S., & Keat, A. (2006). When is arthritis reactive?. *Postgraduate Medical Journal*, 82, 446-453.
4. Townes, J. (2010). Reactive arthritis after enteric infections in the United States: the problem of definition. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50 2, 247-54.
5. Laasila, K., Laasonen, L., & Leirisalo-Repo, M. (2003). Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, 655-658.
6. Alkindi, F., Alseiari, K., & Naqbi, A. (2021). AB0692 Reactive Arthritis Associated with Covid-19 Infection: A Review. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
7. Khaertynov, K., Anokhin, V., Makarova, K., Bulatova, A., & Yumasheva, S. (2024). Reactive arthritis in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*.
8. Jubber, A., & Moorthy, A. (2021). Reactive Arthritis: A Clinical Review. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 51, 288 – 297.
9. Gwinnutt, J., Sharp, C., Symmons, D., Lunt, M., & Verstappen, S. (2018). Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48, 384-398.
10. Packham, J., & Hall, M. (2002). Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome.. *Rheumatology*, 41 12, 1428-35.
11. Toivanen, A. (2012). Bacteria-Triggered Reactive Arthritis. *Drugs*, 61, 343-351.
12. Hannu, T. (2011). Reactive arthritis. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 25 3, 347-57.
13. Symmons, D., & Silman, A. (2006). Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 214-214.



Ailevi Akdeniz Ateşi

Özlem Kılıç¹

¹ Uzm. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji bölümü, Ankara, Türkiye,
ORCID: 0000-0001-9582-4376

1.Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), en eski ve en yaygın otoinflamatuvar hastalıktır. Bu hastalık, renal amiloidoz gibi ciddi uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkili, kendiliğinden sınırlanan ateş ve poliserozit ataklarıyla tanımlanan kalıtsal periyodik ateş sendromudur (1,2). AAA pirin adı verilen bir proteini kodlayan Akdeniz ateşi genindeki (MEFV) işlev kazanımı mutasyonlarından kaynaklanır. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunur ve ilk kez 1997 yılında Uluslararası ve Fransız Konsorsiyumu tarafından tanımlanmıştır (3,4).

2. Epidemiyoloji

AAA, Akdeniz'i çevreleyen ülkelerde yaygındır ve özellikle Türkleri, Arapları, Ermenileri ve Aşkenaz olmayan Yahudileri etkiler. AAA'nın prevalansı, endemik ülkelerde 1:500 ile 1:1.000 arasında değişiklik göstermektedir. Hastalığın prevalansı ve nüfus büyüklüğü dikkate alındığında, Türkiye dünya genelinde en fazla AAA hastası bulunan ülkedir; bunu İsrail ve Ermenistan izlemektedir (2,5). Türkiye genelinde yapılan çok merkezli bir çalışma, AAA'lı hastaların büyük çoğunluğunun Akdeniz dışı bölgelerden kaynaklandığını ve vakaların %70'inden fazlasının Orta ve Doğu Anadolu ile iç Karadeniz bölgelerinden geldiğini ortaya koymuştur (6). Ek çalışmalar, dağılımda daha fazla farklılık ortaya koymuştur ve Türkiye'nin kuzeybatı bölgesinde yaygınlık 6:10.000 kadar saptanmıştır (7).

3. Genetik ve Patogenez

Büyük ölçüde otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalık için alışılmadık bir şekilde, AAA kromozom 16'da (16p13.3) bulunan MEFV fonksiyon kazanımı mutasyonlarından kaynaklanır. MEFV, sitoplazma ve çekirdekte çeşitli izoformlar halinde bulunan 781 amino asitli bir protein olan pirini kodlamaktadır. Pirinin çekirdekteki kesin fonksiyonu büyük ölçüde bilinmemektedir. Protein esas olarak granülositlerde ve dendritik hücrelerde ve serozal ve sinovyal fibroblastlarda ifade edilir (8). Pirinin en az dört işlevsel alanı bulunmaktadır: bBOX, CC, PYD, ve B30.2/SPRY. Fosforile edilmiş pirin, 14-3-3 inhibitör proteinlerine bağlanır ve bu süreç, pirini, pirin inflammasomunun oluşumunu engelleyen inaktif bir durumda tutar (9). AAA'da, MEFV genindeki mutasyonlar, pirin proteinlerinin mikrotübüller, 14-3-3, ve PKN proteinleriyle etkileşimini bozarak proinflamatuvar bir pirin inflammasomunun oluşumunu teşvik eder. Pirin inflammasomu bir araya geldiğinde, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i olgun formları olan IL-1 β ve IL-18'e dönüştürmek için kaspaz-1'i aktive eder ve hücreler apoptozis adı verilen inflamatuvar bir ölüme maruz kalır. Pirin inflamazomunun aşırı aktivasyonu ve ortaya çıkan inflamasyon, AAA'da gözlemlenen tipik ateşli inflamatuvar ataklara yol açar (10,11).

MEFV geni 10 ekzondan oluşur ve kromozom 16p13.3 üzerinde yer alır. Bugüne kadar, INFEVERS veritabanında 300'den fazla varyant tanımlandı ve bildirildi. Ancak, bunların çoğunun göreceli sıklıkları ve patojenitesi bilinmemektedir. AAA'ya neden olan MEFV varyantlarının sıcak noktaları, ekson 2'de, 148. pozisyonda ve ekson 10'da, 680. ve 694. pozisyonlarda bulunmaktadır (2). Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar M694V, E148Q, M680I ve V726A'dır (12). Tek tanımlanabilir patojenik MEFV gen varyantına sahip semptomsuz bireyler 'asemptomatik taşıyıcılar' olarak adlandırılırken, iki patojenik varyanta sahip semptomsuz bireyler 'fenotip 3' olarak tanımlanmaktadır (13). İyi huylu ve iyi huylu olma olasılığı yüksek varyantlar genellikle ekzon 2'de yer alır ve genellikle tipik AAA fenotipine neden olmaz (14). M694V çok şiddetli bir mutasyon olarak kabul edilir ve homozigotlukta mevcutsa, asemptomatik bireyler bile tedavi için dikkate alınmalıdır (15).

Hastalar, biallelik ekzon 10 varyantlarını (özellikle M694V için homozigot varyantları) taşıdıklarında, daha sık ataklar, daha erken başlangıç yaşı, daha düşük kolşisin yanıtı, kas-iskelet tipi ataklar, infertilite, kronik inflamasyon, komorbid durum riski artışı, eklem hasarı ve sekonder amiloidoz gibi hastalık komplikasyonlarıyla karakterize edilen şiddetli bir hastalık fenotipi sergiler (4,16,17). Tek bir mutasyonla ilişkili hastalık (MEFV heterozigotları) genellikle bileşik heterozigot veya homozigot patojenik varyantları taşıyan bireylere kıyasla daha hafif seyreder; daha az sıklıkta ateş/serozit atakları, daha geç başlangıç, kolşisine daha olumlu yanıt ve daha düşük hastalık komplikasyonu riski ile tanımlanır (4,18).

4. Klinik özellikler

AAA'nın klinik sunumu, muhtemelen genetik heterojenliğe ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişken olabilir. AAA kendiliğinden bir ila üç gün içinde düzelen tekrarlayan kısa süreli ağrılı ataklarla seyreder. Bazı AAA hastaları takiplerinde hastalığın komplikasyonlarını geliştirebilir ve bazıları başlangıçta bunlarla ortaya çıkabilir, ikincisinin tipik örneği, fenotip 2 olarak adlandırılan klasik semptomların yokluğunda amiloid A (AA) amiloidozu ile sunumdur (4).

AAA atakları genellikle erken çocukluk döneminde meydana gelir ve hastaların %80-90'ı yirmi yaşından önce belirtiler gösterirler. 40 yaşından sonra hastalığın ilk belirtileri oldukça nadirdir ve genellikle hafif bir hastalık seyri gösterir (4). AAA hastaları genellikle soğuğa maruz kalma, duygusal stres, seyahat veya menstruasyon gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olan faktörleri tanımlarlar (19,20). Hastaların neredeyse %50'si, tam gelişmiş atakların başlamasından saatler önce sinirlilik, iştahsızlık, ve ekstremitte uyuşması gibi erken veya ön belirtiler gösterir (4). Bu prodromal semptomlar erkeklerde daha yaygındır ve peritonit ve artrit ataklarından önce ortaya çıkar (21).

4.1. Ateş

Enflamasyon ataklarının yüzde 96'sında 38 ila 40 derece arasında bir ateş görülür. Bu ani bir şekilde ortaya çıkar ve on iki ila yetmiş iki saat sürer. Tipik döngü, kendiliğinden hızlı bir sıcaklık yükselişi ve ardından hızlı bir düşüş gösterir (1,2).

4.2. Abdominal belirtiler

Karın ağrısı ateş atakları sırasında son derece sık görülür, hastaların %94'ünde bildirilmiştir ve peritondaki steril bir inflamasyona ikincildir. Genellikle ağrı şiddetlidir ve hastayı antajik pozisyona ve yatak istirahatine yönlendirir. Klinik olarak akut karını taklit edip yanlışlıkla eksplorasyonel laparoskopiye ve muhtemelen gereksiz bir apendektomi veya kolesistektomiye neden olabilir. AAA hastalarında apendektomi, genel olarak bildirilen orandan çok daha yüksektir (2,22). Çoğu zaman, peritonit 2-3 gün içinde sekel bırakmadan tamamen iyileşir. Atak sırasında kabızlık sıklıkla görülür, ancak atakların %10-20'sinde ishal olur. Tekrarlayan periton iltihabı ataklarının sonucu olarak ortaya çıkabilecek olası uzun vadeli komplikasyonlar, suboklüzyona yol açan abdominal yapışıklıklar ve sıklıkla kolşisin öncesi dönemde gözlemlenen infertilitedir (23). Farklı serilere göre hastaların %10-60'ında değişken olarak elle muayenede görülebilen büyümüş dalak bulunur (24).

4.3. Plörezi ve Perikardit

Plevral serozit dispne, göğüs ağrısı ve plevranın ilgili bölgesinde oskültasyonda sürtünme sesleriyle kendini gösterir. Sıklık %20 ile %60 arasında değişir. Radyografi bulgusu epizottan 48 saat sonra düzelen geçici küçük plevral efüzyondur. Perikardit nadirdir ancak genel popülasyona göre daha sık görülür (1000 vakada yaklaşık 7'ye karşı 0,5) ve elektrokardiyogramda retrosternal ağrı ve ST anormallikleri ile ortaya çıkabilir. Genellikle tanıdan yıllar sonra ortaya çıkar, ancak bazen hastalığın ilk belirtisi de olabilir (2).

4.4. Kas-iskelet sistemi semptomları

Vakaların %50'sinde eklem bulguları gözlenir ve geçici artralji veya mono/oligoartrit olarak ortaya çıkar. Tekrarlayan monoartrit en yaygın sunumdur ve genellikle diz, kalça ve/veya ayak bileğini etkiler. Sinovit genellikle 24-48 saat sonra, sekel bırakmadan geçer. Bununla birlikte, literatürde bazı vakalarda ilerleyici yıkıcı artrit tanımlanmıştır. AAA'da eklem tutulumunun daha az yaygın bir bulgusu, genellikle HLA-B27 negatif olan spondiloartropatidir (2).

Miyalji, AAA ile ilişkilendirilebilir ve spektrum kendiliğinden düzelen miyaljiden, eforla oluşan bacak ağrısına ve daha az yaygın olarak uzamış febril miyaljiye kadar uzanabilir. Kolşisin ile önlenemeyen uzamış febril miyalji sendromu (PFMS), AAA'nın nadir bir komplikasyonudur. PFMS, genellikle alt

ekstremitelerde görülür ateş ve yüksek inflamatuvar parametreler ile ilişkilidir. Ancak, normal kas enzimleri ve manyetik rezonans görüntülemelerde spesifik olmayan inflamatuvar değişikliklerle karakterize edilen uzun süreli (4-6 hafta) yoğun ve sakatlayıcı bir kas ağrısı vardır. Yüksek dozda kortizon tedavisi veya anti-IL1 ajanları gerektirir (2).

4.5. Diğer semptomlar

Diğer serozal membranlarda olduğu gibi, orşit üreten tunika vajinalis iltihabı AAA hastalarında meydana gelen bir diğer olay olabilir. Bazı çalışmalarda akut skrotum sıklığı %9'a kadar bildirilmiştir. Skrotum atakları tek taraflı, kendi kendine sınırlı ve ağrılıdır ve testiste 48-72 saat süren kırmızı şişlik vardır (2).

Nadir görülse de erizipel benzeri eritem (ELE) AAA'nın en tipik kutanöz belirtisidir ve en sık eşlik eden hastalık olarak artrit ile ilişkili olarak görülür. Genellikle krural bölgelerde, ayak bileği eklemine ve ayağın sırtında yer alan hassas, sertleşmiş, inflamasyonlu ve eritemli plaklar olarak görülür. Ayak eritemi genellikle ayak bileği artriti ile ilişkilidir. Fiziksel eforla tetiklenebilir ve dinlenmeden 48 ila 72 saat sonra kendiliğinden geçebilir. Tekrarlayan oral ülserasyonun AAA'da nispeten sık (%10) olduğu bulunmuştur (2).

5. İlişkili hastalıklar

Birkaç inflamatuvar ve otoimmün durum, muhtemelen bağışıklık sistemindeki yaygın düzensizliklerden ve ayrıca bazı popülasyonlarda MEFV taşıyıcılarının yüksek sıklığından dolayı AAA ve MEFV gen mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. IgA vaskülit, %2,7-7'lik bir yaygınlıkla AAA hastalarında en sık görülenidir, bunu %0,9-1,4'lük bir yaygınlığa sahip poliarteritis nodosa (PAN) takip eder (25). Son zamanlarda, ankilozan spondilit, IgA vaskülit, juvenil idiyopatik artrit PAN ve multipl skleroz sıklığının, literatürdekilerle karşılaştırıldığında AAA'lı büyük bir hasta kohortunda artmış olduğu bulunmuştur. Ek olarak, hidradenit ile güçlü bir bağlantı bulunmuştur (2).

6. Tanı

AAA tanısı, hastanın geçmişi, inflamatuvar belirteçler ve son zamanlarda genetik testler kullanılarak yapılır. AAA tanısı için bir dizi klinik kriter önerilmiştir. Tel Hashomer, Livneh ve Türk pediatrik kriterlerinin hepsinin klinik semptomlar, aile geçmişi ve kolşisin ile ilgili tedavi yanıtlarına dayandığı açıktır. En eski ve belki de en sık kullanılan kriter seti Tel Hashomer'dir; peritonit, plörit, ateş, ELE, artrit, amiloidoz ve aile geçmişi içerir (26). 1997'de Livneh ve arkadaşları, Tel Hashomer kriterlerinden türetilen ancak eforla oluşan bacak ağrısı ve inflamatuvar belirteçleri, idrar bulguları (proteinüri veya hematüri) içeren yeni bir set oluşturdular. Bu set, amiloidozu içermiyordu. Hem genişletilmiş hem de basitleştirilmiş Livneh kriterlerinin %95'ten fazla özgüllüğü

ve duyarlılığı olduğu bildirildi (27). 2009 yılında, ateş, artrit, aile öyküsü, mide ve göğüs ağrısının klinik özelliklerinin dahil edilmesiyle AAA için Türk pediatrik kriterleri geliştirildi. Bu kriterlerden iki veya daha fazlasına sahip çocuklar, sırasıyla %86,5 ve %93,6'lık bildirilen duyarlılık ve özgüllükle AAA tanısı alabilir (28). Eurofever/PRINTO grubu, son zamanlarda genetik test sonuçlarını ve aşağıdaki klinik özellikleri birleştiren sınıflandırma kriterlerini yayınladı: Bir ila üç gün arası süren artrit, göğüs ve karın ağrısı atakları (29). Klinik kriterlerin, endemik ülkelerde AAA tanısı için yeterli olduğu varsayılmaktadır (5). Endemik olmayan ülkelerde AAA şüphesi durumunda, tanıyı doğrulamak ve desteklemek için genetik testler önerilir. Bu testler aynı zamanda hastalık komplikasyonları riski, kolşisin yanıtı, ve nihayetinde uzun vadeli prognoz hakkında değerli bilgiler sağlar (30).

Lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A proteini (SAA) ve diğer inflamasyon belirteçleri, ataklar arasında normal değerlerine dönmelidir (4).

Semptomların ayrıntılarını, tıbbi geçmişini, etnik kökenini ve aile geçmişini içeren uygun bir hasta öyküsü, AAA tanısında en değerli araçtır. Hem klinik değerlendirme hem de genetik testler kesin sonuç vermezse ve durum alternatif bir tanı ile daha iyi açıklanamıyorsa, kolşisin ile terapötik bir deneme üç ila altı ay sürer. Bununla birlikte, bu yöntemin tanısal duyarlılığının neredeyse %90 ancak özgüllüğünün sadece %15 olduğu unutulmamalıdır, bu da yüksek oranda yanlış pozitif tanıları neden olur (31).

Tel Hashomer Kriterleri (26) (Kesin tanı: En az iki majör veya bir majör +2 minör kriter, olası tanı: 1 majör + 1 minör kriter)

1-Majör kriterler

Serözit ile beraber tekrarlayan ateş atakları

Neden olabilecek bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı

Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

2-Minör Kriterler

Tekrarlayan ateş atakları

Erizipel benzeri eritem varlığı

Birinci derece akrabalarında AAA varlığı

7. Ayırıcı tanı

Birçok hastalık AAA semptomlarını taklit edebilir ve tanı sırasında ve kolşisine yanıtızsızlık durumunda dikkate alınmalıdır. Ayırıcı tanılar arasında yer alan hastalıklar mevalonat kinaz eksikliği, TNF reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, ve adenopati, kalıtsal anjioödem, fabry hastalığı, siklik nötropeni, Yao sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, porfiri hastalığı, median arkuat ligament sendromu, surrenal yetmezlik, kronik tekrarlayan enfeksiyonlar, mezotelyoma (4).

8. Tedavi

AAA tedavisi atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, ve kronik ve subklinik inflamasyonu (özellikle AA amiloidozu) önlemektir. Kolşisin, günümüzde hala kullanılan en eski bilinen ilaçtır. *Colchicum autumnale* bitkisinin bir alkaloid türevidir. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte kolşisinin mikrotübül polimerizasyonu, yapışma molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 inflamazomu üzerinde inhibitör fonksiyonları vardır (2,4).

Kolşisinin eliminasyon yarı ömrü yirmi ila kırk saattir ve böbrek ve karaciğer hastalarında daha uzundur. Biyoyararlanımı %24 ila %88'dir. Kolşisin, uzun süredir insanlar için güvenli bir ilaç olarak kullanılmıştır. Ancak, oldukça kısıtlı bir terapötik indekse sahiptir ve tedavi dozlarında bile yaygın yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar esas olarak gastrointestinaldir: kramp, karın ağrısı, hiperperistaltizm, ishal ve kusma. Hastaların yüzde on ila on beşinde bu belirtiler görülür ve tedavi veya doz azaltımı sonrası düzelme eğilimindedir. Kan diskrazileri ve nöropatiler kronik tipte aşırı dozun yan etkileridir. Yüksek kolşisin konsantrasyonları son derece toksiktir (2,4). Çoğu hastada atakların ve AA amiloidozunun önlenmesi için oral doz 1–1,5 mg/gündür ve optimal dozdur. Ancak yanıt yetersizse doz günde 2,5 ila 3 mg'a kadar yükseltilebilir. Ancak, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olduğu sürece AA amiloidozu olan veya AA amiloidozu geliştirme riski yüksek olan hastalarda dozu en az 1,5 mg/gün olarak tutmak akıllıca olacaktır. Kolşisin güvenlidir bu nedenle gebelik sırasında ve emzirme sırasında devam ettirilmelidir (2,4).

8.1. Kolşisin direnci veya toleransı olmayan hastaların tedavisi

Hastaların yaklaşık %5'i optimum tedaviye rağmen kolşisinin en yüksek tolere edilen dozuna hiç yanıt vermez. 2016 yılında Avrupa Romatizma birliği, AAA yönetimine yönelik önerilerinde direnci ayda bir veya daha fazla atak olarak tanımladı. Bu, en az 6 ay boyunca maksimum tolere edilen dozu alan uyumlu hastalarda geçerlidir (2,4). Biyolojik tedaviler, kolşisine dirençli veya intoleransı olan hastalar için uygundur, ancak kullanım kılavuzları yetersizdir. Bu durumlarda öncelikle atak taklitçileri, komorbid durumlar, malabsorpsiyon,

güçlü atak indükleyicileri, ve tedaviye uyum gibi yanıtsızlığın nedenleri dikkatlice incelenmelidir (2,4).

Üç farklı tipte anti-IL-1 tedavisi mevcuttur. Anakinra, IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1Ra) insan rekombinant glikozile edilmemiş bir analogudur. Rilonacept, IgG1'in Fc kısmıyla kaynaştırılmış tip I IL-1 reseptörünün ekstraselüler alanını içerecek şekilde tasarlanmış bir füzyon proteinidir. Canakinumab, IL-1 beta'ya karşı spesifik olarak etki eden IgG1 sınıfının tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (2,4).

Son birkaç yılda, kolşisine dirençli AAA'lı hastalarda serozit ataklarının önlenmesinde anakinranın önemli rolüne dair kanıtlar ortaya çıktı. Vaka çalışmalarında anakinra tedavisini takiben amiloidozlu hastalarda böbrek fonksiyonunda iyileşme olduğunu bildirmiştir. Anakinranın hamilelik sırasında kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir. En yaygın yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur. Rahatsız edici olsa da, bunlar genellikle tedavinin başlamasından 2-3 hafta sonra düzelir; ancak, bir hastanın tedaviyi kesmesine neden olacak kadar şiddetli olabilirler. Anakinranın kısa yarı ömrü ve etki süresinden kaynaklanan eşsiz bir güvenlik faydası vardır (2,4).

Rilonacept, haftada bir enjeksiyonla uygulanır. AAA'da anti-IL-1 ajanı ile ilk randomize plasebo kontrollü çalışma rilonacept ile gerçekleştirildi. AAA ataklarının sayısını önemli ölçüde azalttı (2,4).

Kanakinumab, Amerika Birleşik Devletleri'nde kolşisine dirençli AAA'nın tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek sitokin blokeridir. Uzun yarı ömrü, aylık deri altı uygulamaya olanak tanır. Kolşisin dirençli olgularda ve amilodozda etkinliği gösterilmiştir (2,4).

Tocilizumab (TCZ), çözünür ve membran reseptörlerine bağlanan ve IL-6 sentezini aşağı düzenleyen ve bunun sonucunda muhtemelen SAA üretimini baskılayan insanlaştırılmış bir monoklonal anti-IL-6 reseptör antikordur. Gerçekten de, TCZ ile tedavi edilen AAA'ya ikincil AA amiloidozu olan 12 hastadan oluşan bir seriden elde edilen sonuç, ataklarda bir iyileşme olduğunu göstermiştir (2,4).

8.2. Akut atakların tedavisi

Akut AAA atağına yönelik terapötik yaklaşım, analjezik kullanımı ve hidrasyon için intravenöz sıvı desteği dahil olmak üzere esas olarak destekleyicidir. Bununla birlikte, prodromal dönemde anakinra kullanmanın yaklaşan bir atağın semptomlarını hafifletebileceği öne sürülmüştür. (2,4).

9. Prognoz

Komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce AAA tanısı konması ve erken tedavi başlanmasıyla mükemmel bir prognoz söz konusudur. Kolşisine uyumsuz veya dirençli vakalarda veya tanı geciken hastalarda ciddi sorunlar meydana gelebilir. AAA'da morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni AA amiloidozudur. Sonuç olarak, risk faktörleri olan hastaların yakından takip edilmesi gerekir. Bu risk faktörleri erkek cinsiyet, artrit tipi atak, yılda 20 den fazla atak, AA amiloidozu aile öyküsü, kronik inflamasyon, M694V homozigotluğu, SAA a/a genotipi, ve AAA'nin endemik olduğu yerlerde yaşıyor olmaktır. AA amiloidozu teşhisi konulduktan sonra, genellikle beş yıl içinde son evre böbrek hastalığı gelişir ve beş yıllık sağkalım oranı yüzde ellidir. Anksiyete, kötü uyku kalitesi, yorgunluk, ve depresyon AAA hastalarında sıklıkla ihmal edilen sağlık sorunlarıdır. İş verimliliği ciddi hastalıkta bozulur (2,4).

10. Takip

Bir birey AAA tanısı aldıktan sonra hastanın tüm aile üyeleri hastalık açısından değerlendirilmelidir. Klinik AAA tanısı alındıktan sonra kolşisin başlanması gerekir. Toksikite ve uyum her üç ila altı ayda bir değerlendirilmelidir. Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı, CRP, kreatinin, veya SAA ve idrar tahlili, kolşisin toksisitesini, inflamatuvar aktiviteyi ve proteinüriyi izlemek için her üç ila altı ayda bir izlenmelidir. AA amiloidozu dışlamak için idrar protein atılımı 0,5 g/24 saati aştığında böbrek biyopsisi önerilir. Abdominal yağ dokusu ve minör tükürük bezleri doku biyopsileri için diğer uygun yerlerdir. Serum amiloid P taraması, amiloidoz şüphesi olan hastalar için diğer bir seçenektir, ancak bu yalnızca belirli merkezlerde yapılabilir. (2,4).

11.Sonuç

AAA 'nın patogenezi ve semptomları gizemlidir. AAA atakları seyrek görülür, ancak birçok hasta sorunlar yaşar. Erken tanı ve tedaviye bağlılık, hastaların sağlığı için çok önemlidir. Son 25 yılda AAA'nın patofizyolojisi, tanısı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak epizodik hastalık, bilinmeyen önemi olan varyasyonlar, epigenetik ve biyolojik tedavilerin akılcı kullanımı gibi birçok sorun hala devam etmektedir.

12. Kaynaklar

1. Alghamdi M. (2017). Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*, 36(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3715-5>
2. Lancieri, M., Bustaffa, M., Palmeri, S., Prigione, I., Penco, F., Papa, R., Volpi, S., Caorsi, R., & Gattorno, M. (2023). An Update on Familial Mediterranean Fever. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9584. <https://doi.org/10.3390/ijms24119584>
3. French FMF Consortium (1997). A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*, 17(1), 25–31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
4. Tufan, A., & Lachmann, H. J. (2020). Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-2), 1591–1610. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>
5. Ben-Chetrit, E., & Touitou, I. (2009). Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*, 61(10), 1447–1453. <https://doi.org/10.1002/art.24458>
6. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. (2005). *Medicine*, 84(1), 1–11. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>
7. Cakır, N., Pamuk, Ö. N., Derviş, E., Imeryüz, N., Uslu, H., Benian, Ö., Elelçi, E., Erdem, G., Sarvan, F. O., & Senocak, M. (2012). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology international*, 32(4), 895–908. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1699-4>
8. Diaz, A., Hu, C., Kastner, D. L., Schaner, P., Reginato, A. M., Richards, N., & Gumucio, D. L. (2004). Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*, 50(11), 3679–3689. <https://doi.org/10.1002/art.20600>
9. Broz, P., Pelegrín, P., & Shao, F. (2020). The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 20(3), 143–157. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>
10. Heilig, R., & Broz, P. (2018). Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *European journal of immunology*, 48(2), 230–238. <https://doi.org/10.1002/eji.201746947>
11. Van Gorp, H., Saavedra, P. H., de Vasconcelos, N. M., Van Opdenbosch, N., Vande Walle, L., Matusiak, M., Prencipe, G., Insalaco, A., Van

- Hauwermeiren, F., Demon, D., Bogaert, D. J., Dullaers, M., De Baere, E., Hochepped, T., Dehoorne, J., Vermaelen, K. Y., Haerynck, F., De Benedetti, F., & Lamkanfi, M. (2016). Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(50), 14384–14389. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613156113>
12. Dunder, M., Kiraz, A., Emirogullari, E. F., Saatci, C. E., Taheri, S., Baskol, M., Polat, S., & Ozkul, Y. (2012). A molecular analysis of familial Mediterranean fever disease in a cohort of Turkish patients. *Annals of Saudi medicine*, 32(4), 343–348. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2012.343>
 13. Camus, D., Shinar, Y., Aamar, S., Langevitz, P., Ben-Zvi, I., Livneh, A., & Lidar, M. (2012). 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clinical genetics*, 82(3), 288–291. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01785.x>
 14. Accetturo, M., D'Uggento, A. M., Portincasa, P., & Stella, A. (2020). Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(4), 754–761. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez332>
 15. Giancane, G., Ter Haar, N. M., Wulffraat, N., Vastert, S. J., Barron, K., Hentgen, V., Kallinich, T., Ozdogan, H., Anton, J., Brogan, P., Cantarini, L., Frenkel, J., Galeotti, C., Gattorno, M., Grateau, G., Hofer, M., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J., Lachmann, H. J., Simon, A., ... Ozen, S. (2015). Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 635–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>
 16. Grossman, C., Kassel, Y., Livneh, A., & Ben-Zvi, I. (2019). Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European journal of medical genetics*, 62(6), 103532. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.08.013>
 17. Kunt, S. Ş., Aydın, F., Çakar, N., Özdel, S., Yalçinkaya, F., & Özçakar, Z. B. (2020). The effect of genotype on musculoskeletal complaints in patients with familial Mediterranean fever. *Postgraduate medicine*, 132(2), 220–224. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1708147>
 18. Gangemi, S., Manti, S., Procopio, V., Casciaro, M., Di Salvo, E., Cutrupi, M., Ganci, G., Salpietro, C., Chimenz, R., & Cuppari, C. (2018). Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clinical genetics*, 94(1), 81–94. <https://doi.org/10.1111/cge.13223>

19. Karadag, O., Tufan, A., Yazisiz, V., Ureten, K., Yilmaz, S., Cinar, M., Akdogan, A., Erdem, H., Ozturk, M. A., Pay, S., & Dinc, A. (2013). The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 33(4), 893–897. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2453-x>
20. Kumei, S., Nozu, T., Ohira, M., Miyagishi, S., & Okumura, T. (2017). Cold Exposure Related Fever with an Mediterranean Fever (MEFV) Gene Mutation. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 56(16), 2233–2236. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8274-16>
21. Babaoglu, H., Atas, N., Varan, O., Satis, H., Bilici Salman, R., Guler, A., Karadeniz, H., Ozturk, M. A., Haznedaroglu, S., Goker, B., & Tufan, A. (2020). Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scandinavian journal of rheumatology*, 49(2), 154–158. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1638449>
22. Lidar, M., Doron, A., Kedem, R., Yosepovich, A., Langevitz, P., & Livneh, A. (2008). Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical and experimental rheumatology*, 26(4), 568–573.
23. Yanmaz, M. N., Özcan, A. J., & Savan, K. (2014). The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clinical rheumatology*, 33(10), 1385–1388. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2709-9>
24. Federici, S., Calcagno, G., Finetti, M., Gallizzi, R., Meini, A., Vitale, A., Caroli, F., Cattalini, M., Caorsi, R., Zulian, F., Tommasini, A., Insalaco, A., Sormani, M. P., Baldi, M., Ceccherini, I., Martini, A., & Gattorno, M. (2012). Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(12), 1961–1965. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200977>
25. Abbara, S., Grateau, G., Ducharme-Bénard, S., Saadoun, D., & Georgin-Lavialle, S. (2019). Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Frontiers in immunology*, 10, 763. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00763>
26. Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 43(2), 227–253. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90167-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2)
27. Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., & Pras, M. (1997). Criteria for the diagnosis of familial

- Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*, 40(10), 1879–1885.
<https://doi.org/10.1002/art.1780401023>
28. Yalçinkaya, F., Ozen, S., Ozçakar, Z. B., Aktay, N., Cakar, N., Düzova, A., Kasapçopur, O., Elhan, A. H., Doganay, B., Ekim, M., Kara, N., Uncu, N., & Bakkaloglu, A. (2009). A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48(4), 395–398. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken509>
 29. Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., Vanoni, F., Bovis, F., Aksentijevich, I., Anton, J., Arostegui, J. I., Barron, K., Ben-Cherit, E., Brogan, P. A., Cantarini, L., Ceccherini, I., De Benedetti, F., Dedeoglu, F., Demirkaya, E., Frenkel, J., Goldbach-Mansky, R., Gul, A., Hentgen, V., ... Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(8), 1025–1032. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>
 30. Giancane, G., Ter Haar, N. M., Wulffraat, N., Vastert, S. J., Barron, K., Hentgen, V., Kallinich, T., Ozdogan, H., Anton, J., Brogan, P., Cantarini, L., Frenkel, J., Galeotti, C., Gattorno, M., Grateau, G., Hofer, M., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J., Lachmann, H. J., Simon, A., ... Ozen, S. (2015). Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 635–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>
 31. Ozaltin, F., Bilginer, Y., Gülhan, B., Bajin, I., Erdogan, O., Hayran, M., Yılmaz, E., & Ozen, S. (2014). Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 33(7), 969–974. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2598-y>



Ankilozan Spondilit

Muhammed Canbaş¹

¹ Uzm. Dr., Nevşehir Devlet Hastanesi, ORCID:

Tanım, Terminoloji, Tarihçe

SpA ailesinin en iyi bilinen üyesi Ankilozan spondilit (AS), esas olarak aksiyel omurgayı etkileyen, çeşitli klinik belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (Gensler, 2015).

AS'nin ilk klinik tanımlaması 1691 yılında İrlandalı hekim Bernard Connor'a aittir. 1850 yılında Benjamin Brodie AS beraberinde görülen üveitten bahsedip ilk defa omurga dışı tutulumu dikkat çeken kişidir. Hastalığın klinik anlamda tanımlanması 19. yüzyıl sonlarına doğru sırayla Von Bechterew, Pierre Marie ve Adolf Strumpell tarafından yapılırken radyografik sakroiliit varlığı ise Alman radyolog Krebs tarafından 1930 yılında ifade edilmiştir (Arasıl, 2011; Spencer, Sturrock & Buchanan, 1980).

Spondiloartropatiler (SpA) ortak genetik yatkınlığa ilaveten benzer klinik ve radyolojik özellikler gösteren birbiriyle ilişkili heterojen bir grup hastalık olup baskın semptomlara göre farklı alt başlıklara ayrılır (Martin, 2019).

SpA'lar;

- Ankilozan spondilit: Spondilit baskın seyreder.
- Psöriyatik artrit: Spondilit ve/veya artrit beraberinde kutanöz psöriyazis mevcuttur.
- Reaktif artrit: Gastrointestinal veya genitoüriner sistem akut enfeksiyonu sonrası spondilit ve/veya artrit ile seyreder.
- İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili SpA'lar: Spondilit ve/veya artrit beraberinde gastrointestinal sistem inflamasyonu bulunur.
- Andiferansiye SpA: Sınıflandırılmaya dahil edilebilecek özel bir semptom göstermez.

SpA'lar romatoid faktör negatifliği seyretmesi nedeniyle 1960 yılında Wright tarafından seronegatif poliartrit, 1974 yılında Moll tarafından seronegatif spondiloartrit olarak isimlendirilmiştir. Sonraları HLA-B27 ve hastalığın ailesel yönünün de tanımlanması ile HLA-B27 negatifliği ile seyreden Behçet hastalığı ile Whipple hastalığı bu gruptan çıkarılmıştır. İlerleyen zamanlarda seronegatif spondiloartrit yerine spondiloartrit olarak güncelleme yapılmıştır (Karagöz, 2012). Bir dönem spondiloartropati terimi kullanılırken 2002 yılında Ankilozan Spondilit Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hastalığın inflamatuvar özelliğini daha iyi vurgulaması sebebiyle spondiloartrit olarak değiştirilmiştir (Braun & Sieper, 2007).

Epidemiyoloji

AS prevalansı %0.2 ile %1.0 arasında bildirilmiştir. Batı ülkelerindeki spondiloartrit (SpA) sıklığı ise %0.1 ile %1.4 arasındadır (Akar & Önen, 2007).

Genç yaşta başlayan bir hastalık olup hastaların yaklaşık % 80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce gelişirken, %5'inden azında ise 45 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir (Braun & Sieper, 2007). En yüksek AS prevelansı 40-45 yaşlarında saptanmaktadır, hastalık başlangıç yaşı ise adolesan dönemle 35 yaş arasında değişmektedir (Arasıl, 2011).

Juvenil Spondiloartritler 16 yaşından önce başlayarak 5-10 yıl sürebilen entezit, alt ekstremitede oligoartrit ataklarından sonra klasik AS tablosuna evrilebilirler (Stoll, Bhore, Dempsey-Robertson & Punaro, 2010).

AS insidansı ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Amerika Rochester'da hastaneye kabul edilen hastalarda Carbone ve arkadaşları tarafından 50 yıllık periyotta insidansda değişim olmadığı ve insidansın 7.3/100.000 kişi/yıl olduğunu bildirmiştir (Carbone vd, 1992). Finlandiya ve Kuzey Norveç'ten de 6.9/100.000 kişi/yıl ve 7.26/100.000 kişi/yıl gibi benzer oranlar bildirilmiştir (Karagöz, 2012).

Toplumdaki HLA-B27 pozitif kişilerin %5'den azı SpA geliştirmektedir. HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarından kabaca %10 ile %30'u AS belirti veya bulgularına sahip olabilirler (Özgöçmen, 2012).

Etiyoloji

AS'nin patojenik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak başlangıç süreci hakkında çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (Baeten, 2019).

Aynı çevresel faktör varlığında aile bireylerinin büyük bir çoğunluğunun etkilenmesi önemli bir genetik komponent varlığını gösterir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde predispoze çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtlar sonucu hastalığın ortaya çıktığı öne sürülmektedir (Arasıl, 2011). Hastalığın ortaya çıkmasında, ilerlemesinde bakteriyel ve mekanik stresin rolü, önemli bir otoinflatuvar bileşen olması ile açıklanabilir (Beaten, 2019).

Genetik

Güçlü bir genetik yatkınlık, 1973'te AS ile insan lökosit antijeni (HLA)-B27 arasında dikkate değer derecede yüksek bir ilişkinin keşfedilmesiyle doğrulandı (Brewerton, 1973). HLA-B27 negatif AS vakaları rapor edilmesine rağmen, yine de AS gelişimi için en önemli faktörlerden biri olarak kabul ediliyor ve hastalıkla başvuran etnik grupların çoğunda hastaların %90'ına kadarında mevcuttur

(Chatzikyriakidou, Voulgar & Drosos, 2011). Genetik alışmalar, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusunda HLA-B27'nin AS kalıtımının yaklaşık %20,1'ine katkıda bulunduğunu ve %4,3'ünün HLA-B dışındaki lokuslarla ilişkili olduğunu sonucuna vardı (Cortes, 2013). HLA-B*27:01'den HLA-B*27:106'ya kadar 105 kadar 132 alel tarafından kodlanan yüksek derecede genetik polimorfizme sahip subtipler mevcuttur. AS ile ilişkili en yaygın alt tipler HLA-B*27:05 (Kafkasyalılar), HLA-B*27:04 (Çinliler) ve HLA-B*27:02'dir (Akdenizliler) (Sheehan, 2010). Ancak, iki alt tip, HLA-B*27:06 ve HLA-B*27:09, hastalıkla herhangi bir ilişki göstermiyor gibi görünmektedir (Khan, 2013).

Genetik alışmalarda AS ile ilişkili non-MHC genleride saptanılmıştır. Bunlar endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP-1), interlökin 23 reseptör (IL23R), interlökin 1 reseptör tip 2 (IL1R2), antrax toksin reseptör 2 (ANTXR2) gibi genleridir (Robinson & Brown 2014).

ERAP-1, MHC sınıf I sunum yolunun bir üyesidir ve HLA-B27 gibi MHC sınıf I molekülleri üzerinde sunumdan önce peptitleri düzeltir. ERAP-1 geni birçok popölasyonda yapılan çalışmalarda AS ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Robinson & Brown, 2012). Bozuk ERAP-1'in proinflamatuvar etkiye sebep olduğu ve AS için duyarlılığı arttırdığı patogeneizde savunulmaktadır. Son zamanlarda, ERAP-1'in AS ile ilişkisinin HLA-B27-pozitif hastalık ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (Robinson & Brown, 2012).

IL23R kromozom 1q üzerinde lokalizedir. Bu non-MHC geninin T helper tip 17 (Th17) lenfosit yolunu etkilediğı ve bazı immünolojik hücrelerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (Robinson & Brown, 2012).

Mikroorganizmalar

AS gelişiminde mikrobiyal patojenlerin rolü kesin olarak tanımlanamamıştır (3). Bağırsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan Klebsiella pnömonia birkaç klinik ve deneysel çalışma sonucuna göre suçlanmış, ancak bu konuda kesin sonuca varılamamıştır (Granfors K, Mki-Ikola O & Leirisalo-Repo, 1995; Ebringer, 1989). AS'li hastaların büyük çoğunluğunda bağırsak inflamasyonunun olması ve hastaların sulfazalazinden fayda görmesi, enterik bir patojenin tetikleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Buxbaum, 1992). Türkiye'den randomize kontrollü bir çalışmada, Klebsiella'ya karşı bakteriyositik bir ajan olan moksifloksasin ile 12 hafta tedavinin, AS'li hastaların semptomlarında büyük ölçüde ve devamlılık gösteren iyileşme yaptığı bildirilmişse de primer AS'nin etiyojisinde Klebsiella'nın rolünü destekleyen veriler bulunmamıştır (Arasıl, 2011).

Sitokinler

Şiddetli sakroiliitli olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek oranda TNF- α saptanmış ve bu sitokini immünoterapilerde hedef alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (Braun & Sieper, 1999). Diğer patogeneze önemli sitokin IL-1 olup genetik çalışmalar IL-1 α genini AS için anlamlı bulmuştur (Monnet, Kadi, Izac & Lebrun, 2012). IL-23/Th17 eksenini, AS'de eklem iltihabında önemli bir rol oynar. Geleneksel CD4 + Th17 hücreleri, önemli bir IL-17A kaynağıdır. IL-22, AS patofizyolojisinde rol oynayan başka bir sitokindir ve Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilir (Toussiro, Laheurte, Gaugler, Gabriel & Saas, 2018).

En yoğun çalışmaların yapıldığı IL-23/IL-17 grubudur. IL-23/Th17 eksenini, AS eklem iltihabında önemli bir rol oynar. Geleneksel CD4 + Th17 hücreleri, önemli bir IL-17A kaynağıdır. IL-22, Th17 ve Th22 tarafından üretilen; AS patofizyolojisinde rol oynayan başka bir sitokindir (Toussiro, Laheurte, Gaugler, Gabriel & Saas, 2018).

Th 17 hücresi tarafından salınan IL-17 ve IL-22 AS'de hem inflamasyonda hem de yeni kemik oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Yeni bir molekül olan sekukinumab IL-17A inhibitörü olup AS'de etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu yapılan yeni çalışmalarla gösterilmiştir (Baeten, Sieper & Braun, 2015).

İmmünopatoloji

Sakroiliak eklem sinoviyal membranda inflamatuvar hücre varlığı ile karakterize pannus oluşumu, yüzeysel kırıkta erozyonu, kemik iliği ödemi gibi erken dönem değişiklikleri bağ dokusu ve yeni kemik oluşumu sonucu ankiloz takip eder. BT eşliğinde yapılan sakroiliak eklem iğne biyopsisi sonucu elde edilen örnekte hem T hücreleri (CD4+ ve CD8+) hem de makrofaj tespit edilmiştir (Arasıl, 2011)

Tanı Kriterleri

AS tanısı için geliştirilmiş olan Roma ve New York kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1) (Van der Linden, Valkenburg & Cats, 1984). ASAS tarafından geliştirilen kriterlerin AS tanısında duyarlılığı New York tanı kriterlerine göre daha yüksek (%83,4 ve %75,8) iken özgüllüğü ise benzer (%97,8 ve %98,9) düzeydedir (Dougados, vd., 1991). Bu kriterler erken tanıda yardımcı değildir.

Tablo 1. 1984 Modifiye New York Kriterleri

Klinik Kriterler
1. Egzersizle ve istirahatle rahatlamayan 3 aydan uzun süren bel ağrısı 2. Sagittal ve frontal planda lomber vertebra hareketlerinde kısıtlanma 3. Yaş ve cinsiyetle uyumlu normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma
Radyolojik Kriter
Bilateral grade ≥ 2 veya unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS tanısı
Radyolojik kritere ek olarak en az bir klinik kriter gereklidir.

Eski tanı kriterlerinde radyolojik değişiklikler çoğu hastada yavaş geliştiği için pek çok hastada sakroiliak eklem grafileri erken dönemde normal saptanabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilmektedir (Rudwaleit, Khan & Sieper, 2005). ASAS grubu erken dönem hastalıkta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve HLA-B27'nin kullanılarak daha radyografik hasar oluşmadan hastalığın erken dönemde tanınabilmesi ve gecikmeden tedavinin başlanabilmesi için ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir (Tablo 2) (Rudwaleit vd, 2009). 2009'da aksiyal ve periferik SpA'lı hastaları daha erken tespit etmek için yeni sınıflandırma kriterleri oluşturuldu (Tablo 3) (Rudwaleit vd, 2011).

Günümüzde sınıflandırmalar aksiyal SpA'yı da radyografik ve non-radyografik olarak ayırmaktadır. Non-radyografik aksiyal SpA, sakroilitin direkt radyografilerde bulgu vermediği, ancak MRG'de sakroiliiti olan hastaları ifade eder (Arasıl, 2011).

Tablo 2. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve yaş <45 Görüntülemelerde sakroiliitin tespiti + ≥ 1 SpA bulgusu veya HLA-B27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu	
Görüntülemelerde Sakroiliit	SpA Bulguları
MR'da SpA ile ilişkili sakroiliti düşündüren aktif inflamasyon veya Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	• İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit • Üveit • Daktilit • Psöriyazis • Crohn hastalığı/ülseratif kolit • Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'a iyi yanıt • Aile öyküsü • HLA-B27 • Artmış CRP

Tablo 3. Periferik Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

Artrit ve/veya entezit ve/veya daktilit ek olarak	
Aşağıdaki bulgulardan ≥ 1	Aşağıdaki bulgulardan ≥ 2
• Psöriyazis • İnflamatuvar barsak hastalıkları • Geçirilmiş enfeksiyon • HLA-B27 • Üveit • Görüntülemelerde sakroiliit *	• Artrit • Entezit • Daktilit • Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı • Aile öyküsü

*MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) veya radyografi

Klinik Özellikleri

İnflamatuvar Bel Ağrısı

AS için karakteristik olan inflamatuvar bel ağrısı ise tüm kronik bel ağrılarının %15'ini oluşturmaktadır. AS'nin ilk semptomları genellikle adolesan çağ ile erken erişkin yaş döneminde ortaya çıkmaktadır ve hastaların tamamına yakınının yakınmaları 45 yaş altında başlamaktadır (Gensler, 2015). Bel ağrısı en az üç aydır devam eden, künt ve sinsi başlangıçlı, istirahatle artan, hareket ve egzersiz ile azalan, gecenin ikinci yarısında veya sabahın erken saatlerinde uyandıran tarzdadır. Sabahları en az yarım saat süren tutukluk olur. Hareket veya egzersiz ile azalır (Deyo & Tsui-Wu , 1987). NSAİİ alındıktan 48 saat içinde elde edilen iyi bir klinik yanıt inflamatuvar bel ağrısı için bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Gensler, 2015).

SpA sınıflandırmalarını kullanmak için ilk basamak inflamatuvar tipte bel ağrısının klinik özelliklerinin iyi bilinmesidir bu sebeple inflamatuvar bel ağrısını tanımak için Calin vd. (1977), Rudwaleit vd. (2005) ayrıca ASAS grubunun (Sieper vd., 2009) önerdiği kriterler vardır (Tablo 4).

Tablo 4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanı Kriterleri (53-55)

Calin ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)	1. Başlama yaşı <40 yaş 2. Bel ağrısı süresi >3 ay 3. Sinsi başlama 4. Sabah sertliği 5. Egzersizle düzelme
Rudwaleit ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 2'sinin karşılanması gereklidir)	1. Sabah sertliği >30 dk 2. Egzersizle düzelme istirahatle düzelmeme 3. Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma 4. Gezici gluteal ağrı
ASAS ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)	1. Başlama yaşı <40 yaş 2. Sinsi başlama 3. Egzersizle düzelme 4. İstirahatle düzelmeme 5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

Kalça ve Omuz Tutulumu

AS hastaların %50'sinde omuz ve kalça gibi kök eklemleri tutulabilir ve periferik eklemlerden daha sık etkilenirler (Gensler, 2015). Erişkinlerde kalça tutulumu çok daha ciddi hastalığın bir göstergesi sayılmaktadır (Brophy & Calin, 2001). Juvenil başlangıçlı AS'de kalça tutulumunun yüksek prevalansı mevcut ve bunların büyük kısmının artroplasti ihtiyacı doğmaktadır (Gensler, 2015).

Omuz eklemlerinde de eklem aralığında daralma, humerus başı süperolateralinde eroziv değişiklikler ve sonrasında ankiloz görülebilmektedir (Özgöçmen, 2012).

Periferik Artrit

Periferik eklem artrit omuz ve kalça eklemlerinin tutulumundan daha az görülür, ancak görüldüğü zaman genellikle alt ekstremitelerde de asimetrik oligoartrit şeklinde presente olur. Hastalığın erken döneminde ortaya çıkarsa hastalığın daha kötü seyredeceğinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir (Amor vd., 1994).

Göğüs Duvarı Tutulumu

AS'nin torakal omurgayı tutması, kostasternal ve manubriosternal eklemlerde tutulum yapması sebebiyle göğüs ağrısına neden olur (Gran & Husby, 1998) . Göğüs ağrısı özellikle derin nefes alma, öksürme, hapşıрма ile artan plöretik göğüs ağrısı tarzındadır. Kostovertebral, sternoklavikular eklemlerde zamanla füzyon gelişimi, göğüs duvar kaslarında atrofiye neden olması göğüs ekspansiyonunda azalmaya ve mekanik etkiyle restriktif tip akciğer hastalığının gelişmesine neden olabilir (Romagnoli vd., 2004).

Entezitis

Entezit ligamanların, tendonların, aponevrozların, annulus fibrozisin ve eklem kapsüllerinin origo ve insersiyon bölgelerinde inflamasyon gelişmesidir (Gensler, 2015). AS'de entezit herhangi bir entezis bölgesinde görülebilmekle birlikte sıklıkla alt ekstremitelerde özellikle de ayakta aşıl tendonunun yapışma bölgesinde ve plantar fasyanın kalkaneusa insersiyon yerinde daha sık rastlanmaktadır (Balint vd., 2002)

Ankilozan Spondilitte Ekstraartiküler Tutulum

Üveit

AS'nin en sık görülen ekstraartiküler bulgu üveitdir. Akut anterior üveit AS ile ilişkili tipik üveittir. AS'li hastaların %20-30'unda açığa çıkar ve yaklaşık olarak %90'ı HLA-B27 pozitif hastalardır (Sun, Wu, Xue, Wang & Lu, 2016) %90 kadarı anterior üveit iken posterior üveit nadiren ortaya çıkar. Genellikle tek taraflı ve ani bir başlangıç sergiler. Gözde kızarıklık, sulanma, ağrı, bulanık görme, fotofobi gibi semptomlara yol açar. Prognozu iyi seyirli olup genellikle kendini birkaç hafta içerisinde sınırlama eğilimindedir, fakat tekrarlayıcı özellik göstermektedir. Uygun tedavi edilmez ise anterior veya posterior sineşiler, katarakt, glokom, maküler ödem komplikasyonları ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Monnet vd., 2004; Muñoz-Fernández & Martín-Mola, 2006).

Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulum

Mikroskopik bağırsak iltihabının yaygınlığı erken aksiyel ve/veya periferik SpA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur (Cypers, Van Praet, Varkas & Elewaut, 2014). AS'li hastalarda tespit edilen bu bağırsak inflamasyonu immünolojik olarak Crohn hastalığında görülene benzemektedir (Mielants, 1991).

Kardiyak Tutulum

AS'li hastalarda kardiak hastalık nadiren görülmektedir. AS'li hastalarda görülen karakteristik başlıca kardiyak tutulum biçimleri; aortit, aortik regürjitasyon (AR) ve iletim anormallikleridir. HLA-B27 pozitifliği kardiyak hastalık için önemli bir genetik risk faktörüdür. AS'li hastaların %2-10 arasında AR görülmektedir ve hastalık süresinin uzunluğu ile ortaya çıkma riski artmaktadır. Ayrıca perikardit, kardiyomiyopati, mitral kapak hastalıkları da daha seyrek olarak görülebilir. İletim anormalliklerinden olan atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar AS'li hastalarda en sık görülen kardiyak komplikasyonlardır (Gensler, 2015).

Nörolojik Tutulum

Naidır bir tutulum tipidir. Daha çok vertebral kırıklar, atlantoaksiyal subluksasyon, kauda ekina sendromu ile ilişkilidir. Vertebral kırıklar AS'li hastalarda yaklaşık %6 sıklıkla görülür ve daha çok servikal bölgede görülür. Vertebral kırıklar kuadriplejiye dahi neden olabilir (Braun & Sieper, 2007). Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastalarda %2 sıklıkla görülür, spinal kord basısı va da bası olmadan oksipital ağrı olur (Suarez-Almazor & Russell, 1988). Kauda ekuina sendromu AS'nin ender görülen ancak ciddi ve geç dönem bir komplikasyonudur (Arasıl, 2011).

Renal Tutulum

Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, spondiloartropatili hastaların %1-3'ünde görülür (Dagfinrud, Vollestad, Loge, Kvien & Menqshoel, 2005). Ayrıca artmış IgA düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, antiromatizmal ilaçların ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati görülebilir (Arasıl, 2011).

Pulmoner Tutulum

Akciğer parankim tutulumu, AS'nin iyi bilinen bir klinik tablosudur. AS'de direkt radyografi kullanılarak yapılan değerlendirmede plöropulmoner tutulum nadir olarak değerlendirilirken, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisiyle yapılan incelemede tutulum daha sık olarak değerlendirilmektedir (El Maghraoui vd., 2004; Casserly, Fenlon, Breatnach & Sant, 1997). En sıklıkla tanımlanan

klirik tablo apikal lob fibrozisi, miçetoma formasyonu ve plevral kalınlaşmadır. İnflamasyondan dolayı kostovertebral eklem füzyonları ve torakal vertebrada gelişen ankilozlar, restriktif tip akciğer patolojisine neden olmaktadır (El Maghraoui & Dehhaoui, 2012).

Laboratuvar Bulguları

AS'li hastalarda ESH ve CRP değerleri, RA hastalarına göre daha düşük seviyededir. AS hastalarının %50-60'ın da yükselir, sıklıkla hastalık aktivitesi ile çok iyi korele değildir (Gensler, 2015). Artmış CRP ve ESH periferik artritte veya inflamatuvar barsak hastalığında sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür. Normal değerleri aktif hastalık varlığını dışlamaz (Spoorenberg vd., 1999; Dougados vd., 1999).

Serum IgA düzeyi genellikle diğer akut faz reaktanları ile korele şekilde hafif-orta düzeyde artmış olarak değerlendirilir. Trombosit sayısında hafif artış, normokrom-normositer anemi görülebilir, ancak anemi genellikle hafif düzeydedir. Şiddetli hastalıkta ALP seviyelerinde hafif yükselme görülebilir. Sinoviyal sıvı analizi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarından ne görünüm ne de sitolojik bulgu açısından farklı değildir (Sieper, Braun & Rudwaleit, 2002).

Görüntüleme

Görüntüleme, spondiloartritlerin özellikle AS'nin sınıflandırılması için çok önemlidir, çünkü sakroiliak eklemlerinde yapısal değişiklikler olan hastaların %95'ten fazlasında konvansiyonel radyografiler tanı koymak için yeterlidir (Arasıl, 2011). Konvansiyonel radyografiler aksiyel iskeletteki yapısal değişiklikleri değerlendirmede hala altın standart yöntemdir (Baraliakos vd., 2007; Braun, Bollow & Sieper, 1998). Vertebral kolonda inflamasyona paralel osteodestruksiyon, osteoproliferasyon ve osteoporoz görülür. Omurgadaki değişikliklerin çoğu yeni kemik oluşumunu kapsarken periferik tutulum daha çok eroziv seyredir. Sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişiklikleri değerlendirmede BT konvansiyonel radyografiden daha üstündür. Aksine aktif inflamasyonda bu iki yöntem de başarısız olup altın standart yöntem MRG'dir (Braun & Baraliakos, 2015). Periferik eklemleri değerlendirmede USG'nin önemi artmıştır.

Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeniyle eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Sonrasında önce eklem ilial sonra sakral tarafında erozyonlar gelişir. Zamanla eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişerek sakroiliak eklemden tam kemik ankilozu oluşur (Arasıl, 2011). Sakroiliitin radyolojik olarak evrelendirilmesi New York kriterlerine göre yapılabilir (Tablo 4) (Sudoł-Szopińska vd., 2015).

Tablo 4. Sakroiliitin Radyolojik Evrelemesi

Evre 0	Normal
Evre 1	Anormallikler için şüpheli (eklem marjlarının bulanıklaşması)
Evre 2	Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme
Evre 3	Belirgin skleroz ve erozyonlar, eklem aralığında kayıp
Evre 4	Tam ankiloz

Sakroiliit tanısı için ilk olarak ön-arka pelvis grafisi istenir, ancak pelvisin anatomik var olan öne eğimi sakroiliak eklemin tam olarak görüntülenmesine engel olabileceği için, bu tek başına yeterli tetkik olmayabilir. Bu yüzden şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemde 30°'lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri ile de değerlendirilmelidir (Arasıl, 2011). Entezit bulgusu olarak ligament ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları veya saçaklanma görülür. Vertebra ların kareleşmesi, Romanus lezyonları, sindesmofitler, osteoporoz, bambu kamışı görünümü ve üçlü ray belirtisi diğer radyolojik bulgular arasındadır. Kalça veya omuz tutulumunda eklem aralığında simetrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyi dış kenarında osteofit oluşumu son olarak bazen eklem ankilozu görülebilir (Özgöçmen & Ulusoy, 2012).

Özellikle uzun süreli AS'de spinal osteoporoz sıklıkla görülür. Klinik durumu iyi olan bir hastada ani başlayan şiddetli bir sırt, bel ağrısının ortaya çıkması osteoporotik vertebra kırığını düşündürmelidir. Direkt grafide bulgu saptanmazsa, kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı bu tanıyı destekleyebilir. Yeni ortaya çıkan, şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında, Anderson lezyonu olarak isimlendirilen steril spondilodiskit de akla gelmelidir (Arasıl, 2011).

Konvansiyonel radyografilerde görülebilen osteoproliferatif değişimler hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Bu nedenle aktif inflamasyonu görüntüleme kapasitesi olduğu için MRG, özellikle erken hastalıkta tanıya yönelik ek yarar sağlayabilir. Değerlendirme gadalinium-dietilenetriamin penta-asetik asit gibi kontrast ajanlar T1 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar ile yapılır. Ancak izlem amacıyla short tau inversion recovery (STIR) tekniği de yeterli olduğundan kontrast ajanlar gerekli değildir. T1 ağırlıklı MRG sekansları ile anatomik yapılar değerlendirilir. Erozyon, skleroz artışı, yağlı dejenerasyon, eklem aralığında daralma, kemik köprüleşmeleri, ankiloz gibi kronik değişiklikler en iyi T1

ağırlıklı sekanslarda görülür (Braun & Sieper, 2007). Kemik iliği ödemi (osteit), sinovit, entezit gibi inflamatuvar değişiklikler ise en iyi STIR veya kontrastlı MRG’de görülür. Kemik iliği ödemi aktif sakroiliit için önemli bir göstergedir. Ancak kırık, malignite, enfeksiyonlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Kemik iliği ödemi değerlendirme için STIR (veya T2 ağırlıklı yağ baskılı) sekanslar yeterlidir. Aktif sakroiliitin bir diğer bulgusu sinovittir. STIR sekansları sinoviti normal sinovyal sıvıdan ayıramaz. Bu nedenle kontrastlı MRG gereklidir (Braun, Sieper & Bollow, 2000).

BT yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG’den daha başarılı olmasına rağmen eklem kıkırdağı, aktif inflamasyon ve kemik iliği ödemi göstermede yetersizdir. MRG kullanılmadığı zamanlarda sakroiliit tanısı için kemik sintigrafisi de kullanılabilir (Özgöçmen & Ulusoy, 2012).

Prognoz

Kötü prognostik göstergeler olarak kalça tutulumu, inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği, sigara içilmesi, radyografik hasar varlığı gösterilebilir (Poddubnyy vd., 2012; Ward, Weisman, Davis & Reveille, 2005). Normal popülasyonla kıyaslandıklarında hayatta kalma süreleri az olup erkeklerde mortalite oranı daha yüksektir. Mortalite sebepleri kardiyak hastalık, serebrovasküler hastalık, malignite, böbrek yetmezliği, pnömoni, suisid ve alkol ilişkili ölüm olup, ancak en sık sebep kardiyovasküler hastalıklardır (Gensler, 2015).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer sakroiliit ve entezit nedenleri düşünülmelidir. Sakroiliitin ayırıcı tanısında SpA grubunun diğer üyeleri ile piyogenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusellozis, whipple hastalığı gibi enfeksiyöz nedenler akla gelmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği ayırıcı tanı açısından akılda tutulmalıdır. Entezit açısından ayırıcı tanıda iseromatoid artrit, SpA grubunun diğer üyeleri, lepra, lyme hastalığı, geç başlangıçlı oligoartriküler juvenil artrit gibi inflamatuvar, travma, osteoartrit gibi mekanik ve akromegali, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, DISH gibi metabolik-endokrin nedenler düşünülmelidir (Arasıl, 2011).

Tedavi

AS genellikle iyi seyirli, kendini sınırlayan, morbidite ve mortalitesi düşük bir hastalıktır. Ancak erken tanı, tedavi ve hasta eğitimi prognozu etkileyen faktörlerdir. AS tedavisinde en iyi sonuçlar multidisipliner tedavi yaklaşımı ile elde edilir. Tedavi de erken dönemde amaç; ağrı ve tutukluğu azaltmaktır. Uzun dönemde ise eklem hareket açıklıklarını korumak, deformiteleri ve sistemik komplikasyonları engellemek, hastanın günlük yaşamına engellilik durumu

olmadan devam edebilmesini sağlamaktır. Tedaviyi; fiziksel tıp ve rehabilitasyon yaklaşımları, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olarak üç grupta inceleyebiliriz.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Spinal mobilitede kaybın önlenmesi, fonksiyon kaybının önlenmesi, ağrı ve tutukluğun giderilmesinde non-farmakolojik yöntemlerden en önemlisi fizik tedavidir (Sieper, 2015). Her hastaya ilk tanı konulduğunda ve belli aralıklarla, özellikle omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir (Arasıl, 2011). Su ve kara bazlı bireysel veya grup eşliğinde yapılan denetimli egzersizler ev egzersizlerine göre daha etkin bulunsu da evde uyulacak düzenli bir egzersiz programı uygulamaları da etkili olması sebebiyle önerilmektedir (Braun vd., 2015). Hastaya evde günlük egzersiz yapması ve haftalık grup fizik tedavi seanslarına katılmaları önerilmelidir Hasta eğitimi, farmakolojik olmayan tedavinin önemli bir parçasıdır.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ ağrı ve tutuklukla giden AS hastalarında ilk sırada önerilen ilaç grubudur. Kullanım sırasında olası kardiyovasküler, sindirim sistemi ve renal yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Sindirim sistem yan etki riski yüksek olan hastalarda beraberinde gastroprotektif ajan veya selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri önerilir (Braun vd., 2015). İlaçlar alındıktan itibaren 48-72 saat içinde hızlı bir şekilde ağrı ve tutuklukta azalmaya neden oluyorsa AS’de görülen kronik bel ağrısının diğer bel ağrısı yapan nedenlerden ayırmada faydalı olmaktadır. AS tedavisinde ilk kullanılan NSAİİ ilaçlar fenilbutozon ve indometazindir (Sieper, 2015). Fenilbutazon sık ve ciddi yan etki sebebiyle yerini indometazine bırakmıştır. Bu ilaçların etkinliği kontrollü çalışmalarla kanıtlandıktan sonra diklofenak, naproksen, ibuprofen, piroksikam, meloksikam, ketoprofen, aseklofenak gibi ilaçların da etkin olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, AS tedavisinde COX-2 selektif inhibitörleri olan selekoksib ve etorikoksibin etkinlikleri gösterilmiştir (Sieper, 2015).

İdeal bir yanıt için tolere edilebilen en yüksek dozda tek bir tür NSAİİ tipi önerilmektedir. NSAİİ genelde optimal etkiye 2 hafta içerisinde ulaşır. Tedaviyi planlayan hekimin en az üç farklı NSAİİ grup ilacın ideal dozunu bilmesi önerilmektedir. Çünkü hastalar bir NSAİİ’ye yanıt vermezken başka birine yanıt verebilmektedir. Aksiyel semptomları olan AS’li hastalar, beraberinde periferik tutulumu olanlara göre NSAİİ’ye daha iyi yanıt vermektedirler (Sieper, 2015).

Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteoroidlerin AS tedavisinde yeri yoktur (Arasıl 2011). Bununla beraber lokal kortikosteroid uygulamaları sakroiliak eklemdde, periferel eklemlerde ve entezal bölgelerde etkili olabilmektedir (Dougados vd., 2002).

Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Konvansiyonel DMARD'lar RA'nın aksine AS'nin aksiyel tutulumu tedavisinde etkisi olmayıp periferel tutulumunda sınırlı etkiye sahiptir (Sieper, 2015). AS'de en iyi araştırılmış DMARD olan sülfasalazin (SSZ) tüm çalışmalar değerdendirildiğinde aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir (Sieper, 2015; Dougados vd., 2012). SSZ kullanımında günlük önerilen doz 2 gram (gr) şeklindedir fakat bu doz 3 gr/güne çıkarılabilir. Tedaviye yanıtız diyebilmek için hastanın SSZ'yi düzenli olarak 4 ay kullanması gereklidir (Sieper, 2015).

Metotreksat, leflunomid, talidomid, pamidronat için yapılan çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmemiştir ve AS tedavisinde önerilmemektedirler (Sieper, 2015).

Biyolojik Ajanlar

ASAS-EULAR önerileri doğrudusunda, konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara anti-TNF tedaviler önerilmektedir. Bu, axSpA'da kullanılan maksimum dozda, toplam 4 haftalık bir süre boyunca farmakolojik olmayan tedavi ve en az iki NSAID'nin kullanımına rağmen hastalık aktivitesi BASDAİ≥4 veya ASDASCRP≥2,1 olan hastalara anti-TNF, IL-17 inhibitörler veya JAKi (Janus kinaz inhibitörleri) önerilir (Ramiro vd., 2022). Sindesmotitlere ve spinal ankilozun gelişimine bağlı belirgin uzun süreli fonksiyonel disabilite olan bir hastalıkta, sadece hastalık aktivitesini baskılmayan, aynı zamanda yapısal hasarı ve fonksiyon kaybını da önleyen veya azaltan bir tedavinin büyük önem taşıyacağı ortadadır (Arasıl, 2011). Günümüzde TNF-α'yı hedef alan 5 ana biyolojik ajan bulunmaktadır; infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab'tır (Sieper, 2015). IL-17A inhibitörü sekukinumab ve IL-17 inhibitörü ixekizumab AS'de etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu yapılan yeni çalışmalarla gösterilmiştir (Baeten vd.,2015; Benucci vd.,2020). Tofasitinip ve upadasitinip ankilozan spondilitte onaylı JAKi'leridir. ASAS-EULAR, NSAİİ kullanıma rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara anti-TNF, IL-17 inhibitörleri yanında JAKi'lerini önermektedir (Ramiro vd., 2022)

Cerrahi Tedavi

AS'nin medikal tedavisindeki ilerlemelere rağmen bazı hastalarda diğer tedavi modalitelerinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi için en yaygın endikasyonlar arasında son evre kalça veya diz hastalığı, fonksiyonel ve/veya kozmetik olarak kabul edilemez omurga deformiteleri özellikle de atlanto-oksipital eklemde ağrılı bir omurga deformitesi ve ağır omurga instabilitesi yer almaktadır (van der Heijde vd., 2017). Hastaların yaklaşık %5'inde kalça artroplastisi gerekmektedir. Total kalça artroplastisi refrakter ağrı veya özürlülük durumlarında ve radyografik yapısal hasar varlığında yaştan bağımsız önerilir. Ciddi omurga deformitelerinde omurga düzeltici osteotomiler bu konuda özelleşmiş merkezlerde düşünülebilir (van der Heijde vd., 2017).

Kaynaklar

1. Servet AKAR, Fatoş ÖNEN, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(25):1-12.
2. Xiong Y, Cai M, Xu Y, Dong P, Chen H, He W, Zhang J. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2022 Oct 17;13:996103. doi: 10.3389/fimmu.2022.996103. PMID: 36325352; PMCID: PMC9619093.
3. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep*. 2017 Apr;15(4):1943-1951. doi: 10.3892/mmr.2017.6248. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28259985; PMCID: PMC5364987.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC and Sturrock RD: Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1:904–907. 1973. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
5. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV and Drosos AA: What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun Rev*. 10:464–468. 2011. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
6. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), ; Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, Cremin K, Pryce K, Harris J, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 45:730–738. 2013. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
7. Sheehan NJ: HLA-B27: What's new? *Rheumatology (Oxford)*. 49:621–631. 2010. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
8. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Oct;15(10):362. doi: 10.1007/s11926-013-0362-y. PMID: 23990399.
9. Romagnoli I, Gigliotti F, Galarducci A, Lanini B, Bianchi R, Cammelli D, Scano G. Chest wall kinematics and respiratory muscle action in ankylosing spondylitis patients. *Eur Respir J*. 2004 Sep;24(3):453-60. doi: 10.1183/09031936.04.00123903. PMID: 15358706.
10. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewé RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Géher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, López-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Nissen MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N, van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial

- spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270658.
11. Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F, Grossi V, Infantino M, Manfredi M, Niccoli L, Cantini F. Therapeutic Potential of Ixekizumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Review on the Emerging Clinical Data. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Apr 16;16:287-297. doi: 10.2147/TCRM.S228880. PMID: 32368068; PMCID: PMC7170548.
 12. Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4233. doi: 10.1097/MD.0000000000004233. PMID: 27428230; PMCID: PMC4956824
 13. Cypers H, Van Praet L, Varkas G, Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):371-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000070. PMID: 24841232.
 14. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006 Feb; 54(2): 569–78.
 15. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977 Jun 13; 237(24): 2613–14.
 16. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Esvetez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009 Jun 1; 68(6): 784–88.
 17. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease. *J Rheumatol*. 1988 Jun; 15(6): 973–75.
 18. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: Interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001 Oct; 28(10): 2283–88.
 19. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994 Oct; 21(10): 1883–87.
 20. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 Jul; 10(4): 292–98.

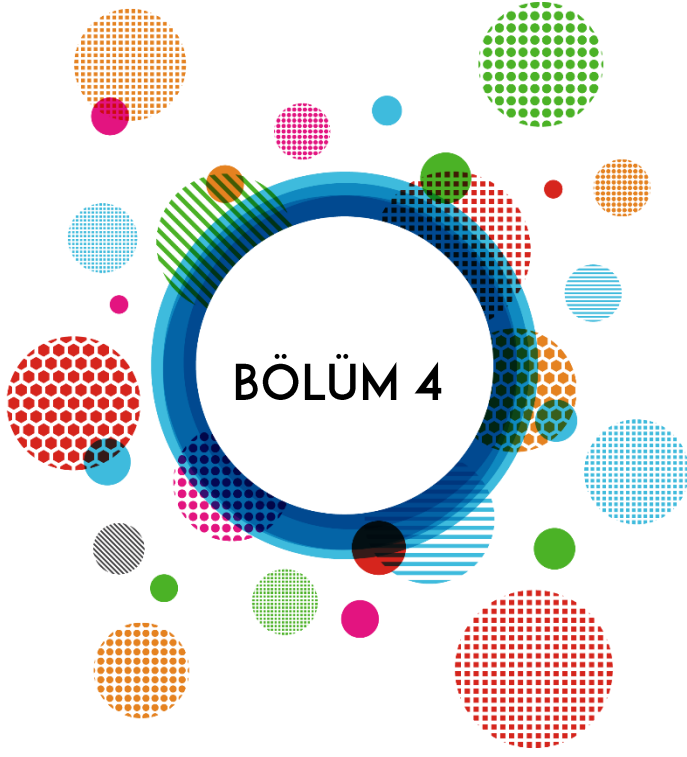
21. Balint P V, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002 Oct; 61(10): 905–10.
22. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis*1A study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004 Apr; 111(4): 802–09.
23. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Jun; 20(3): 487–505.
24. Gensler, L.S. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology* 6th ed. Elsevier Mosby; 2015. p. 946–50.
25. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007 Apr 21; 369: 1379–90.
26. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2011. s. 2241–61.*
27. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Menqshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005 Feb 15; 53(1): 5–11.
28. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemial L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol* 2004 Apr 1; 23(2): 123–28.
29. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis--correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997 Jun; 36(6): 677–82.
30. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and Characteristics of Lung Involvement on High Resolution Computed Tomography in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Pulm Med* 2012 Feb 22; 2012: 1–5.
31. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, deVlam K, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999 Apr; 26(4): 980–84.

32. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeilder H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999 Apr; 26(4): 971–74.
33. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibal H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007 Jul; 66(7): 910–15.
34. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov; 24(4): 697–735.
35. Braun J, Baraliakos X. Imaging in Spondyloarthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds) . *Rheumatology* 6th ed. 2015. p. 960–69.
36. Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Włodkowska-Korytkowska M, Matuszewska E, Grochowska E. Diagnostics of Sacroiliitis According to ASAS Criteria: A Comparative Evaluation of Conventional Radiographs and MRI in Patients with a Clinical Suspicion of Spondyloarthropathy. Preliminary Results Summary. *Pol J Radiol* 2015; 80: 266-76.
37. Özgocmen S, Ulusoy H. Spondiloartropatilerde Görüntüleme. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji. MN medikal & Nobel Tıp Kitabevi.* Ankara; 2012. s. 555–74.
38. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19(1): 51–57.
39. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeilder H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012 May; 64(5): 1388–98.
40. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005 Oct 15; 53(5): 710–7.
41. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology (Sixth Edition)*. 2015. p. 1970–85.
42. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Esvetez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun 1; 70(6): 896–904.

43. Dougados M., Dijkmans B., Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 3): iii40.
44. Baeten D., Sieper J., Braun J. et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015 Dec 24; 373(26): 2534–48.
45. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosh F., Sepriano A., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Jun; 76(6): 978–91
46. Gensler, L. S. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg M. C., Silman A. J., Smolen J. S, Weinblatt M. E., Weisman M. H. (Eds). *Rheumatology* 6th ed. Elsevier Mosby; 2015. p. 946–50.
47. Rudwaleit, M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: Hochberg M. C., Gravallese, E. S., Silman A. J., Smollen J. S., Weinblatt M. E., Weisman M. H. *Rheumatology* 7th ed. Elsevier Mosby; 2005. p. 993–97.
48. Spencer D. G., Sturrock R. D., Buchanan W. W., Ankylosing spondylitis. *Med Hist* 1980 Jan; 24(1): 60-69.
49. Karagöz A. Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri, Sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji. MN medikal & Nobel Tıp Kitabevi. Ankara, Türkiye; 2012. s. 541–54.*
50. Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol* 2010 Nov; 37(11): 2402–08.
51. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallen WM, Melton LJ 3rd. Anklosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing ? *Arthrit Rheum* 1992 Dec; 35(12): 1476-82.
52. Özgöçmen S. Ankilozan spondilit klinik ve laboratuvar bulguları. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji. MN medikal & Nobel Tıp Kitabevi. Ankara. 2012. s. 583-96.*
53. Baeten D. Pathogenesis and pathophysiology of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman M (Eds). *Rheumatology. 7th ed. Elsevier Mosby; 2019 p. 951–59.*
54. Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014 Jan; 57(1): 2–11.
55. Granfors K, Mki-Ikola O, Leirisalo-Repo M. Association of gut inflammation with the increased serum *Klebsiella pneumoniae*-specific

- antibody levels in patient with axial type of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 345.
56. Buxbaum J. Therapy for the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1992 Aug; 4(4): 500–6.
 57. Toussirot É, Laheurte C, Gaugler B, Gabriel D, Saas P. Increased IL-22- and IL-17A-Producing Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Peripheral Blood of Patients With Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol* 2018 Jul 13; 9: 1610.
 58. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015 Dec 24; 373(26): 2534–48.
 59. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 Oct; 34(10): 1218–27.
 60. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000–08.
 61. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)* 1987 Apr; 12(3):264–68.
 62. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977 Jun 13; 237(24): 2613–14.
 63. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000–08.
 64. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Esvetez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009 Jun 1; 68(6): 784–88.
 65. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: Interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001 Oct; 28(10): 2283–88.
 66. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994 Oct; 21(10): 1883–87.

67. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 Jul; 10(4): 292–98.
68. Balint P V, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002 Oct; 61(10): 905–10.
69. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis*1A study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004 Apr; 111(4): 802–09.
70. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Jun; 20(3): 487–505.
71. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M, et al. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991 Oct; 18(10): 1542–51.
72. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Menqshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005 Feb 15; 53(1): 5–11.



Romatoid Artrit

Zeynep Kaya¹

¹ Dr. Zeynep Kaya, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji BD. Orcid:

1. Giriş

Romatoid artrit (RA), ilerleyici sakatlık, sistemik komplikasyonlar ve erken ölümle ilişkili kronik, inflamatuvar, sistemik bir otoimmün hastalık olup eklemlerin yanı sıra kardiyovasküler, pulmoner, renal, gastrointestinal, göz, deri ve sinir sistemi gibi ekstra-artiküler organları da etkileyebilmektedir (1,2). Artritin birçok tipi araştırılmış ve tanımlanmış olup, bunlar non-inflamatuvar artritler (osteoartrit) ve kristal birikimi (psödogut, bazik kalsiyum fosfat hastalığı, gut), bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhea, Lyme hastalığı komplikasyonları, Parvovirüs, Enterovirüs) veya otoimmün süreçler ile ilişkili inflamatuvar artritler olarak sınıflandırılmıştır.

Heterojen bir otoimmün romatizmal hastalık grubu olan sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, erişkin başlangıçlı skleroderma, spondiloartrit (SpA), psoriatik artrit (PsA), polimiyozit (PM) gibi tablolar da bu sınıfa dâhildir. Bu hastalıklar klinik belirti ve semptomlar açısından benzerlik gösterebildiğinden, ayırıcı tanı oldukça önemlidir (3).

RA etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, çeşitli biyomoleküler mekanizmalar öngörülmüştür. RA; sinovyal inflamasyon ve hiperplazi, romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüline protein antikoru (ACPA) dahil olmak üzere antikor üretimi ile karakterizedir (4). RA'nın seyri dalgalı olup, episodik alevlenmelerle karakterizedir ve optimal tedavi sağlanamadığında semptomlar giderek şiddetlenerek eklemlerde geri dönüşü olmayan hasarlara, fiziksel ve psikolojik işlev bozukluklarına neden olabilir (5).

Farmasötik endüstrideki önemli gelişmeler sayesinde yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır. Ancak antikorların moleküler mekanizmaları yeterince anlaşılmamış olması, küratif bir tedavi bulma sürecinde zorluk yaratmaktadır. En etkili tedavi yaklaşımı, erken tanı ile birlikte optimal farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavilerin uygulanması ve terapötik etkinliğin ve güvenliğin periyodik olarak değerlendirilmesini içermektedir. Tedavinin amacı, remisyon sağlamak ve yan etkileri azaltmaktır (6). Eklem fonksiyonunu korumaya yardımcı farmakolojik ajanlar, konvansiyonel ve sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD), biyolojik DMARD (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) olarak sınıflandırılmaktadır; bu son grup, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından yeni bir biyolojik olmayan DMARD sınıfı olarak tanımlanmıştır (7). RA'lı hastalarda semptomların yeterince kontrol altına alınamaması durumunda inflamasyonu azaltmak amacıyla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler) ve glukokortikoidler (GK'ler) yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır (89).

Son yıllarda, RA hastalığının etiyolojisi ve tedavi stratejilerinde kaydedilen gelişmelere ek olarak, genetik ve patojenetik açıdan da önemli bulgular elde

edilmiştir. Bu ilerlemeler, çeşitli yeni tedavi yöntemlerinin onaylanmasına da yol açmıştır (9).

2. Epidemiyolojik Genel Bakış

Son 30 yıl içerisinde birçok bilim insanı, RA'nın prevalans ve insidansındaki değişimleri kapsamlı biçimde incelemiştir. Bu çalışmalar, RA'nın ırk, cinsiyet, etnik köken, milliyet, yaş vb. fark etmeksizin dünya genelinde yaygın bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ancak prevalans ve insidans oranlarına ilişkin sonuçlar, popülasyon özelliklerine göre değişiklik gösterebilmekte ve zaman içinde farklılık arz etmektedir (109).

1990–2005 yılları arasında Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'daki bazı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar RA'nın prevalansını değerlendirmiş ve önemli sonuçlar sunmuştur. Düşük prevalans oranları İtalya (%0.33), Sırbistan (%0.18), Fransa (%0.31), Çin (%0.28) ve ABD (%0.41) de rapor edilirken, daha yüksek oranlar Japonya (%1.7) ve Arjantin'de (%1.9) saptanmıştır. (11-16)

Ayrıca, RA prevalansında cinsiyete bağlı belirgin farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Tüm çalışmalar kadınlarda, erkeklere kıyasla üç ila beş kat daha yüksek RA prevalansı bildirmiştir. Arjantin çalışmasında bu fark (kadınlarda %3.2, erkeklerde %0.6) en belirgin şekilde raporlanırken; Sırbistan'da bu oranlar birbirine daha yakındır (kadınlarda %0.29, erkeklerde %0.09) (17).

RA, güçlü bir genetik bileşene sahiptir. İkiz çalışmaları, RA'nın kalıtsallığını yaklaşık %60 olarak tahmin etmektedir (18). Bu oran ACPA-pozitif hastalarda gözlemlenirken, seronegatif hastalarda daha düşüktür. Ancak, tek yumurta ikizlerinde hastalık uyumu yalnızca %12–15 civarındadır; bu da çevresel faktörlerin duyarlılıkta önemli rol oynadığını göstermektedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile RA duyarlılığına sahip varyantları barındıran yaklaşık 100 lokus tanımlanmıştır (19,20,21). Bunlar, ince haritalama, aday gen yaklaşımları (23,24) ve >100.000 bireyin dahil olduğu GWAS meta-analizi yoluyla ortaya konmuştur (22-25). Özellikle, ortak epitop içeren majör histouyumculuk kompleksi (MHC) moleküllerini kodlayan belirli sınıf II insan lökosit antijen (HLA) lokusları, klasik bulgularla tutarlı olarak RA'ya çok güçlü bir duyarlılık göstermektedir (26).

Sigara içimi, silika maruziyeti ve periodontal hastalık, RA gelişimiyle ilişkili çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır (27,28,29).

Hem genetik hem de çevresel risk faktörleri RA'ya katkıda bulunmakta olup, RA'nın tetiklenme eşiğine ulaşılmadan önce birden fazla risk faktörünün birlikte bulunması gerekebilir. Hastalık ilerleyişi, klinik semptomların başlamasından yıllar önce oluşabilen asemptomatik sinovit ve otoantikorlara karşı otoimmünitenin başlatılması ve yayılması süreçlerini içermektedir (30).

3. Romatoid Artrit Patofizyolojisi

Romatoid artrit (RA), genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler aracılığıyla gelişen sistemik bir otoimmün hastalıktır. HLA-DRB1 "ortak epitop" aleline sahip bireylerde tütün kullanımı, ACPA pozitif RA gelişimi için iyi bilinen bir örnektir (31).

RA'da en bilinen otoantikolar RF ve ACPA'dır. RF, IgG'nin Fc bölgesine bağlanan herhangi bir izotipte antikordur. ACPA ise peptidil arjinin deiminaz (PAD) enzimleri tarafından arjininden sitriline dönüştürülen proteinlere karşı oluşur. ACPA'lar özellikle vimentin, fibrinojen, filagrin, histonlar gibi sitriline proteinleri tanıır ve RA'ya özgü tanıda yüksek özgüllük sağlar (32).

1990'lı yıllarda ACPA'ların tanımlanmasını takiben, ELISA testiyle saptanabilen sentetik siklik sitriline peptit (CCP) geliştirildi. Bu antikolar, hastalığın klinik belirtilerinden yıllar önce, özellikle sigara dumanı gibi çevresel etkenlerle aktive olan PAD enzimlerinin bulunduğu bölgelerde (örn. akciğer) oluşmaya başlar (33). PAD2 ve PAD4 enzim izoformları RA ile özellikle ilişkilidir ve anti-PAD4 antikoları, ACPA-pozitif hastalarda sıklıkla saptanır (34).

RA'da ayrıca karbamilasyon (anti-CarP antikoları) ve asetilasyon (anti-asetillenmiş protein antikoları) gibi diğer post-translasyonel modifikasyonlara karşı da otoantikolar tanımlanmıştır. Anti-CarP antikoları, lizinin homositriline dönüşümüyle oluşur ve hem ACPA pozitif hem de negatif hastalarda saptanabilir (32). Anti-asetillenmiş protein antikoları ise özellikle bakteriyel enzimlerin aracılık ettiği asetilasyon sonucu oluşur ve RA'lı hastaların yaklaşık olarak %40'ında görülür (34).

RF, ACPA ve diğer otoantikolar klinik artrit başlamadan 10 yıla kadar önce saptanabilir. Ancak her otoantikör-pozitif bireyde hastalık gelişmez. Hastalığın klinik forma geçmesi için **ikincil bir çevresel tetikleyici** gerekebilir (35).

RA'da sinovyumda monosit, dendritik hücre, mast hücreleri, Th1, Th17, B hücreleri ve plazma hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu gözlenir. Sinovyal fibroblast benzeri hücreler (FLS), proinflamatuvar sitokinlerle aktive olarak matriks metalloproteinaz (MMP) ve ADAMTS enzimlerini üretir. Bu süreç, kemik yıkımında önemli rol oynayan RANKL yoluyla osteoklast aktivasyonuna neden olur (36).

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, GM-CSF gibi sitokinler, hem inflamasyonu sürdürür hem de eklem ve kıkırdak hasarını tetikler. Komplemant sistemi de RF ve ACPA içeren immün kompleksler aracılığıyla aktive olur ve C3a, C5a gibi proinflamatuvar medyatörleri serbest bırakır (37).

T ve B hücrelerinden oluşan adaptif bağışıklık sistemi, özellikle modifiye edilmiş protein antijenlerine karşı aktive olur. Dendritik hücreler antijen sunumu yaparak T hücrelerini aktive eder; T hücreleri de B hücrelerini uyararak ACPA ve RF üretimini başlatır. Th17 hücreleri ise IL-17 salgılayarak nötrofil çekimini ve sinovyal inflamasyonu artırır (38).

Sonuç olarak, RA patogeneğinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, modifiye proteinlere karşı gelişen otoantikorlar ve hem doğal immünite hem de adaptif immün sisteminin karmaşık etkileşimi rol oynamaktadır. Bu süreç yalnızca eklem harabiyetine değil, aynı zamanda **kardiyovasküler hastalık gibi sistemik komorbiditelere** de zemin hazırlar .

4. Risk Faktörleri

RA, genetik, çevresel ve rastlantısal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır [39]. Bilimsel çalışmalara göre, RA için genetik risk yaklaşık %50 civarındadır (40,41). RF ve ACPA varlığına veya yokluğuna bağlı olarak RA, seropozitif ve seronegatif olmak üzere iki alt tipe ayrılabilir ve bu alt tiplerde etkili olan risk faktörleri de farklılık göstermektedir (42,43).

Tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 risk alelleri, insan lökosit antijen D ilişkili (HLA-DR) alelleri , tümör nekroz faktörü-reseptör ilişkili faktör 1 ve kompleman bileşeni 5 (TRAF1/C5) ile ilişkili genler ACPA-pozitif alt tip ile ilişkili başlıca genetik faktörlerdir (44-46). Buna karşılık, interferon düzenleyici faktör 5 (IRF-5), yalnızca ACPA-negatif alt tipte tanımlanmıştır (47).

Toplum sağlığı üzerinde önemli etkileri olan çevresel risk faktörleri, RA'nın yönetiminde büyük rol oynamaktadır. Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi, sigara kullanımı RA'nın gelişimi veya şiddetlenmesiyle ilişkilidir. Sigara içmenin RA riskini artırdığına dair ilk bulgular, farklı bir amaçla yürütülen bir çalışmada tesadüfen ortaya çıkmıştır (48). O tarihten itibaren, sigara RA için en iyi tanımlanmış risk faktörü haline gelmiştir. Tütün ürünlerinde bulunan zararlı kimyasallar kapsamlı şekilde incelenmiş; sigara dumanının özgül bir sinyal ilettiği ve belirli bir RA alt tipini tetikleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir (49).

Sigaranın RF veya ACPA pozitif RA ile ilişkili olduğu; ACPA-negatif RA'da ise ya etkisinin hiç olmadığı ya da çok az olduğu belirtilmiştir (50,51). Ayrıca, HLA-DR Beta 1 ortak epitop alellerini taşıyan sigara içicilerinde ACPA-pozitif RA gelişme riski çok daha yüksektir (52). Pasif içicilik ile RA riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (53).

Silika tozuna maruziyet, RA üzerinde etkili mesleki bir çevresel risk faktörüdür. Silikozis ile RA arasında, özellikle ACPA-pozitif hastalarda bir ilişki olduğu bildirilmiştir (54). Kronik silika maruziyeti, RA hastalarında nadir

görülen bir tablo olan romatoid pnömokonyoz ya da Caplan sendromuna neden olabilir (55).

Beslenme faktörleri ve diyet alışkanlıkları da zaman içerisinde değerlendirilmiştir. Diyet bileşenleri RA'yı etkileyebilir; oruç dönemleri ve vejetaryen diyetlerin RA seyrini yavaşlatabileceği gösterilmiştir. Kırmızı et tüketiminden kaçınılması ve meyve ile yağlı balık tüketiminin artırılmasının RA riskini azaltabileceği belirtilmiştir [56,57]. Kahve tüketimi RA için bir risk faktörü olabilir; bunun olası açıklaması RF üretimiyle ilişkili olmasıdır [58]. Bir olgu-kontrol çalışmasında, alkol tüketiminin ACPA-pozitif RA gelişim riskini azaltabileceği, yani potansiyel olarak faydalı olabileceği bildirilmiş olsa da, bu hipotezin doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (49). Bu nedenle, bireyselleştirilmiş diyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar, RA'nın gelişimini tetikleyebilecek biyolojik risk faktörleridir. Karşılaştırmalı bir kohort çalışmasında, RA hastalarında eklem, deri ve kemik enfeksiyonlarının, inflamatuvar olmayan romatizmal hastalıklara kıyasla çok daha yüksek risk taşıdığı rapor edilmiştir (59). Ayrıca, RA'ya benzer klinik özellikler gösteren Lyme artritinde bakteriyel tetikleyiciler de tanımlanmıştır (60).

Porphyromonas gingivalis, periodontal hastalığa sebebiyet veren bir patojen olup bu organizmanın sitrullinasyon sürecini tetikleyerek osteoklast üretimini artırması nedeniyle, RA ile periodontal hastalık arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (61).

Çevresel, genetik ve rastlantısal faktörler arasındaki etkileşimin ayrıntılı olarak karakterize edilmesi, RA'nın biyomoleküler mekanizmalarının karmaşıklığının anlaşılmasına zemin hazırlayabilir.

5. Tanı Kriterleri ve Ayırıcı Tanı

Romatoid artritin (RA) tanısı, esas olarak klinik bulguların ayrıntılı değerlendirilmesi ve destekleyici laboratuvar ile görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla konur. Hastalığın erken evresinde tanı koymak, hem tedaviye yanıtı artırmak hem de eklem harabiyetini önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Ancak, semptomların başlangıcında spesifik bulguların olmaması ve farklı artrit tipleriyle benzerlik göstermesi nedeniyle tanı süreci güçlükler içerebilir (62).

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ile Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından güncellenen sınıflama kriterleri, RA tanısında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu kriterler, erken dönemde hastalığın tanınmasını ve hedefe yönelik tedavinin zamanında başlamasını amaçlamaktadır.

2010 ACR/ EULAR sınıflandırma kriterleri (Tablo 1) (63) 0–10 arası bir puan sağlar; ≥ 6 puan, kesin RA tanısı için yeterlidir. 2010 ACR/EULAR kriterleri, serolojik testleri (RF veya ACPA) içermektedir. ACPA'nın tanı kriterleri;

hastalığın erken evredeki seyrini yansıtmaması ve agresif bir hastalık gidişatını öngörmesidir (64).

Tablo 1.

2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

(RA tanısı için toplam puan ≥ 6 yeterlidir)

Kriterler	Puan
Eklem tutulumu (şiş ya da hassas eklem)	
1 büyük eklem	0
2–10 büyük eklem	1
1–3 küçük eklem	2
4–10 küçük eklem	3
>10 eklem	5
Seroloji	
RF ve ACPA negatif	0
Düşük titrede pozitif RF veya ACPA	2
Yüksek titrede pozitif RF veya ACPA	3
Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve ESR	0
Artmış CRP veya ESR	1
Semptom süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

Açıklamalar:

CRP = C-reaktif protein; ESR = eritrosit sedimentasyon hızı

RF ve ACPA'ya ek olarak, mutasyona uğramış sitriline vimentine (MCV) karşı antikorlar da RA için tanısal araçlar arasında ek biyobelirteçler olarak faydalı olabilir. Anti-MCV antikorları, apoptoza uğramış makrofajlardan türeyen

ve RA hastalarının sinovyumunda bulunan bir proteini tanır (65). Yapılan bir meta-analiz, anti-MCV antikorlarının, anti-CCP ve RF ile karşılaştırılabilir tanısal değere sahip olduğunu ve etkili bir tanı belirteci olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, anti-MCV antikorları, anti-CCP ve RF negatif olan ancak RA şüphesi taşıyan hastalarda alternatif test olarak kullanılabilir (66).

Ayırıcı Tanı:

Romatoid artrit, klasik semptomlarla başlamadığında ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Pek çok hastalık ayırt edilmemiş artralji veya artrit tablosu ile başlayabildiğinden, ayırıcı tanı süreci multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Enfeksiyöz artritler, özellikle akut başlangıçlı durumlarda dışlanmalıdır. Bakteriyel artrit genellikle monoartiküler ve ağır seyirliken; viral artrit, RA'ya benzer şekilde poliartriküler seyredebilir ve döküntüyle birlikte görülebilir. HIV, HCV, Lyme ve gonokokal artrit daha kronik bir tablo izleyebilir (67).

Reaktif artrit, sıklıkla gastrointestinal veya üriner sistem enfeksiyonlarını izleyen, alt ekstremitelerde büyük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit ile karakterizedir. Etkenler arasında *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Yersinia*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Ureaplasma* ve *Mycoplasma* yer alır (67).

El osteoartriti (OA), RA'nın sık karşılaşılan ayırıcı tanılarından biridir. OA, non-inflamatuvar yapısı, normal inflamatuvar belirteç düzeyleri ve özellikle DIP ve birinci KMK eklemlerini tutması ile RA'dan ayrılır. Ancak "inflamatuvar OA" varlığında, bu ayrım klinik olarak daha güç hale gelebilir.

Psöriyatik artrit, hem RA hem de OA ile karışabilir. RA gibi eroziv olabilirken, OA'dan daha destrüktif bir seyir gösterebilir. Sıklıkla DIP eklemleri tutar.

Polimiyalji romatika, ileri yaş grubunda görülen simetrik poliartrit ile seronegatif geç başlangıçlı RA ile benzerlik gösterdiğinden, önemli bir ayırıcı tanıdır (68).

Bağ dokusu hastalıkları, özellikle genç ve orta yaş hastalarda RA'yı taklit edebilir. SLE, simetrik poliartrit ve Jaccoud artropatisi ile RA'ya benzerlik gösterebilir. SLE genellikle RF-negatiftir; ancak Sjögren sendromunda RF pozitifliği sık görülür. RF-pozitif eroziv artritli SLE hastaları "rhumus" sendromu olarak adlandırılır. Sistemik skleroz, mikso konnektif doku hastalığı ve polimiyozitte görülen "şişmiş el" bulgusu da dikkate alınmalıdır. Akciğer tutulumlu RA'da en önemli ayırıcı tanılarından biri *anti-sentetaz sendromu*dur (69).

Kristal artropatileri (gut ve CPPD), yaklaşık %10 olguda poliartriküler seyir göstererek RA'yı taklit edebilir. Gut sıklıkla metabolik sendromla ilişkilidir, CPPD ise yaşlı bireylerde sık görülür. Eklem sıvısı analizinde kristallerin

gösterilmesi ayırıcı tanıda kritiktir. Tedavi edilmemiş gut, RA'ya benzer şekilde nodüler yapılarla (tofüs) seyredebilir (70).

Son olarak, fibromiyalji ve paraneoplastik artritler (özellikle akciğer kanseriyle ilişkili), prelinik veya erken evre RA ile karıştırılabilir.

Sonuç olarak, RA tanısı çok yönlü bir değerlendirme sürecini gerektirir. Klinik bulguların dikkatli bir şekilde analiz edilmesi, laboratuvar parametreleri ile görüntüleme verilerinin entegrasyonu, erken tanı ve uygun tedavi planlaması açısından belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle, ayırıcı tanıda multidisipliner yaklaşım ve romatoloji uzmanlığı büyük önem taşımaktadır.

6. Tanısal, Prognostik ve Prediktif Biyobelirteçler

Biyobelirteçlerin tanımlanması ve optimize edilmesi; tanı koyma, hastalık seyri öngörme (prognostik), tedaviye yanıt tahmini (prediktif) ve terapötik yönlendirme açısından önemlidir. ACR 1987 sınıflama kriterleri yalnızca RF biyobelirteciyle sınırlıydı. Ancak güncel sınıflama sisteminde dört biyobelirteç yer almaktadır: RF, ACPA, ESR ve CRP; fakat bunların her birinin tanısal açıdan belirli kısıtlılıkları mevcuttur (71).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, RA'nın erken tanısında kullanılabilecek alternatif proteinler tanımlanmıştır. Bunlar arasında; sitriline uğramış vimentine karşı gelişen antikörler (anti-MCV), karbamilasyonla modifiye olmuş proteinlere karşı antikörler (anti-CarP) ve 14-3-3 eta proteini sayılabilir. Yapılan sistematik bir derlemede, anti-MCV ile döngüsel ACPA'nın tanısal etkinlikleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle ACPA negatif RA olgularında alternatif bir tanı aracı olarak değerlendirilebilir (72). Ayrıca, deneysel çalışmalarda 14-3-3 eta proteininin tanısal doğruluğu incelenmiş ve RF ile ACPA negatif olan RA hastalarının tamamında bu proteinin pozitif olduğu bildirilmiştir (73,74). Serumda saptanan anti-CarP antikörlerinin ise, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemde var olabileceği ve bu yönüyle prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (75–77).

Daha güncel çalışmalarda, gen ekspresyon profillerinin de tanısal açıdan önemli biyobelirteçler olabileceği ortaya konmuştur. Sağlıklı bireylerden izole edilen sinoviyal fibroblastlar ile RA'lı bireylerin sinoviyal fibroblastlarının karşılaştırılması sonucunda, ısı şok proteini A ailesi, matriks metalloproteinaz-1 (MMP1), matriks metalloproteinaz-13 (MMP13) ve tümör nekroz faktörü ligand süperailisi 10 (TNFSF10) genlerinde anlamlı farklar olduğu gösterilmiştir (78–81).

Ayrıca proteomik teknolojisindeki ilerlemeler, tanısal değeri olan protein panellerinin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Seronegatif RA hastalarının serumunda yapılan etiketleme içermeyen kantitatif proteomik analizlerinde;

serum amiloid A-4, retinol bağlayıcı protein-4, anjiyotensinojen ve D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) gibi proteinlerin tanı koymada yeterli doğruluğa sahip olduğu saptanmıştır (82). Glikoprotein YKL-40 da umut vaat eden sonuçlar nedeniyle tanısıl bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (83).

Bazı biyobelirteçlerin (anti-MCV, ACPA, RF, 14-3-3 eta,) şiddetli hastalık evreleri ile ilişkilendirildiği gösterilmiş ve bu nedenle prognostik biyobelirteç olarak da değerlendirilmektedir [84,85]. Bununla birlikte, yeni prognostik belirteçlerin tanımlanmasına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

RA tedavisinin bireyselleştirilmesi ve hasta bazlı tedavi başarısının öngörülebilmesi açısından prediktif biyobelirteçler büyük önem taşımaktadır. ACPA, 14-3-3 eta, anti-MCV kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP), survivin ve kalprotektin gibi belirteçlerin tedavi yanıtını öngörmeye güçlü prediktif değere sahip olduğu çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (86–89).

7. Görüntüleme Yöntemleri

Kesin tanıya ulaşmak için, biyobelirteçlerin, görüntüleme teknikleriyle desteklenmesi gerekmektedir. ACR-EULAR 2010 sınıflandırması, erken tanının sağlanmasında daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olmaları nedeniyle, ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemlerini konvansiyonel radyografiye göre daha öncelikli olarak değerlendirmiştir (90).

Konvansiyonel direkt grafiler erken dönemde ortaya çıkan dejeneratif değişiklikleri ve erozyonları saptamada yetersizdir (91). Her ne kadar yaygın kullanılabilirlik, düşük maliyet ve klinik kayıtlarda sıklıkla yer alması nedeniyle röntgen hâlâ kullanılmakta olsa da, radyasyon maruziyeti, erken erozyonları saptamada düşük hassasiyet ve üç boyutlu anatomik yapıları yalnızca iki boyutlu düzlemde göstermesi gibi sınırlılıkları bulunmaktadır (92). Bununla birlikte, RA'ya özgü bazı radyografik özellikler tanımlanmıştır: simetrik anormallikler, periartiküler osteopenilerin varlığı, eklem aralığında daralmalar, marjinal erozyonların varlığı, yumuşak doku şişliği, sinoviyal kist ve nodüllerdir (93,94).

Ultrasonografi, doku ve ses dalgaları arasındaki etkileşim aracılığıyla doku görüntüsü elde edilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Küçük kemik ve kıkırdak erozyonlarını saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir ve eklem yapılarını ayrıntılı şekilde değerlendirebilir. Doppler ultrason, aktif ve inaktif inflamatuvar dokuları birbirinden ayırt etmede kullanılabilir (95). Ultrasonografinin röntgene kıyasla sağladığı avantajlar, bir olgu-kontrol çalışmasında gösterilmiş; özellikle erken RA olgularında daha fazla erozyonun saptandığı bildirilmiştir (96).

BT, yumuşak doku kontrastının sınırlı olması ve iyonize radyasyon nedeniyle DNA hasarına yol açma potansiyeli nedeniyle RA'da nadiren tercih edilir (94,97). Ancak, üç boyutlu görüntülemeye ihtiyaç duyulan klinik olgularda başarılı şekilde kullanılabilir. Zaman içinde yürütülen klinik çalışmalar, BT ile MRG arasında benzerlikler olduğunu göstermiştir (98,99). Bununla birlikte, MRG, erken RA bulgularının saptanmasında en yüksek doğruluğa sahip görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde ile desteklenen MRG, eklem efüzyonu ile sinovit ayrımını yapabilmekte, erken erozyon ve hipertrofi gibi yapısal değişiklikleri gösterebilmekte ve kemik iliği ödemi tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanda yapılan uzunlamasına bir çalışmada, klinik semptomlara sahip hastalarda MRG'nin RA progresyonunu öngörme yetisi incelenmiş; yüksek tanısal doğruluğa rağmen hastalık ilerleyişi ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (100).

Farklı görüntüleme yöntemlerinin RA'daki faydası, hastalığın evresine göre değişiklik göstermektedir. MRG, erken evredeki değişikliklerin saptanmasında en uygun yöntemdir; ancak eklem aralığı genişlemelerinin tespitinde BT daha uygundur. Geç dönem eklem değişikliklerinde ise, yukarıda bahsedilen tüm görüntüleme teknikleri başarılı şekilde kullanılabilir. Gelecekte görüntüleme alanındaki başlıca zorluklar ve optimizasyon stratejileri arasında; termografi, yakın kızılötesi görüntüleme (NIR), pozitron emisyon tomografisi ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi yer almaktadır (94).

8. Ekstraartiküler Bulgular

Romatoid artrit, esas olarak küçük eklemleri ve sonrasında büyük eklemleri etkileyen otoimmün bir hastalık olmakla birlikte, sistemik özelliği nedeniyle ekstraartiküler yapıları da tutabilir. Etkilenen eklemler üst ekstremitelerde (el, el bilekleri, dirsekler ve omuzlar), alt ekstremitelerde (ayak, ayak bilekleri, diz, kalça) ve aksiyel iskelette (servikal omurga, atlantoaksiyel subluksasyon, subaksiyel subluksasyon, sternoklavikular eklem, manubriosternal eklem, temporomandibular eklem, krikaritenoid eklem) yer alabilir.

RA'da görülen ekstraartiküler bulgular (EAB'ler), yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili ciddi klinik durumlardır. Bu bulgular, proinflatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma salınımı ile ilişkilendirilmektedir (101).

Çeşitli doku ve organ sistemleri etkilenebilir. En ciddi EAB'ler arasında vaskülit, Felty sendromu, perikardit ve plörit sayılmaktadır. Gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada 424 RA hastasından %39,85'inde ciddi EAB geliştiği bildirilmiştir (102). Çok merkezli bir çalışmada ise 587 RA hastasının %40'ında ekstraartiküler bulgular saptanmıştır (103).

Sistemik vaskülit, cilt lezyonları, gastrointestinal komplikasyonlar, kardiyak hastalıklar ve pulmoner tutulumlarla sonuçlanabilir. En sık karşılaşılan cilt bulguları, özellikle seropozitif ve eroziv RA hastalarında görülen romatoid nodüllerdir. Bunun dışında periunigual inflamasyon, ülserasyonlar ve dijital gangren gibi bulgular da gözlemlenebilir (104).

Oküler bulgular daha nadirdir ve en yaygın olanı keratokonjunktivitis sika'dır. Diğer oküler tutulumlar arasında episklerit, sklerit ve keratit yer almaktadır. Tükrük bezlerinde büyüme ve ağız kuruluğu gibi oral belirtiler de görülebilir; ancak bu semptomlar Sjögren sendromunda da ortaya çıkabilir [101].

Pulmoner komplikasyonlar sıklıkla asemptomatik olup; plevral efüzyon, noduller, interstisyel akciğer gibi durumları içerir. Sigara kullanımı, yaşamı tehdit eden pulmoner komplikasyon riskini artırmaktadır (104).

RA hastalarında, çok sayıda kardiyak yapının patolojik sürece dahil olması nedeniyle kardiyovasküler mortalite riski artmıştır. Bu süreç, ateroskleroz, arteriyel sertlik, koroner arterit, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalıkları ve fibrinöz perikardit gibi durumlara neden olabilir (105). Ayrıca, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hastalıkların prognostik belirteçlerini de içerebilir (106).

41.490 hastayı kapsayan 14 kontrollü gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, RA hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin genel popülasyona göre %48'den fazla arttığı gösterilmiştir (107). Bir olgu-kontrol çalışmasında ise, kardiyovasküler belirti göstermeyen 47 RA hastasında Doppler ekokardiyografi ile potansiyel kardiyak anormallikler araştırılmış ve pulmoner hipertansiyon ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (108).

Depresyon, romatoid artrit (RA) önemli bir komplikasyondur. Uzun süreli aktif hastalık ve ciddi fiziksel disfonksiyonu olan hastalarda yaygın olarak görülmektedir. 2013 yılında yapılan bir meta-analizde, RA hastalarında depresyon prevalansının %17 ila %39 arasında değiştiği bildirilmiştir (109).

Renal bulgular nadir olmakla birlikte; glomerülonefrit ve interstisyel nefrit gibi tablolar vaskülit ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Nörolojik komplikasyonlar ise periferik nöropati ve servikal miyelopati şeklinde olabilir (110).

RA hastalarında en sık görülen hematolojik bozukluk, hepsidinin demir taşınımını inhibe etmesi nedeniyle gelişen anemidir. Ayrıca hepsidinin, RA için potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (111). Diğer EAB'ler arasında maligniteler, nötropeni, eozinofili ve trombositopeni yer almaktadır (104).

Felty sendromu, çoğunlukla seropozitif hastalarda düşük beyaz küre sayısı ve splenomegali ile karakterize, ciddi bir EAB'dir. Bu hastalar, fırsatçı enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır (112).

RA ve yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, interstisyel akciğer hastalığı ve kanser gibi ek hastalıklarla ilişkilidir. Bu komorbiditeler, RA'nın genel yönetimini önemli ölçüde etkilemektedir. RA ile ilişkili komorbiditelerin mevcut yönetim durumunun bilinmesi ve multidisipliner sağlık ekiplerinin oluşturulması, morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya yönelik temel adımlardır (113).

RBSMR çalışması, 225 RA hastasını izleyerek komorbidite profilini tanımlamıştır. Kardiyovasküler hastalık prevalansı %23,1, pulmoner hastalık ise %5,77 olarak saptanmıştır (114).

Komorbiditeler ve ilişkili risk faktörleri düzenli olarak taranmalı, değerlendirmeye alınmalı ve uygun şekilde yönetilmelidir. Bu bağlamda hastalara; düzenli fiziksel aktivite, dengeli beslenme, sigaranın bırakılması ve aşı güncellemeleri gibi yaşam tarzı değişiklikleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

İnflamatuvar sürecin DMARD'larla, özellikle de hedefe yönelik tedavi seçenekleriyle kontrol altına alınması, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (115,116). Yakın zamanda yürütülen kesitsel gerçek yaşam verilerine dayalı bir çalışmada; kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda glukokortikoid kullanımının azaldığı, bDMARD kullanımının ise arttığı bildirilmiş ve bu durum, romatologların tedavilerin komorbiditeler üzerindeki potansiyel etkilerinin farkında olduklarını göstermiştir (117).

Güncel KVH risk yönetimi, geleneksel risk faktörlerinin (diabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon) HeartScore® gibi araçlarla değerlendirilmesini ve inflamatuvar durumun kontrolünü içerir. EULAR kılavuzlarına göre, RA hastalarında risk değerlendirmesinin organize edilmesi ve takip planının oluşturulması, en uygun şekilde romatologlar tarafından gerçekleştirilmelidir (118). Risk değerlendirme sonuçları; hedef LDL-kolesterol düzeyini, testlerin sıklığını ve kardiyoloji konsültasyonu gerekip gerekmediğini belirlemede kullanılır. EULAR'a göre, karotis arter plaklarının varlığı yüksek düzeyde KVH riski anlamına gelir ve RA hastalarının yaklaşık %60'ında bu plaklara rastlanmaktadır (119).

Bilimsel kanıtlar, statinlerin yalnızca kolesterol seviyelerini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda anjiyoprotektif, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkiler göstererek RA'ya bağlı KVH riskini azalttığını ortaya koymaktadır. Bu etkileri ve olumlu güvenlik profili nedeniyle statinler, RA ile ilişkili vasküler komorbiditelerin bütüncül kontrolünde etkili bir seçenek olabilir (120).

KVH riskinin değerlendirilmesi, komorbidite yönetiminin yalnızca bir yönünü temsil etmektedir. RA'nın kendisi ya da tedavileriyle ilişkili olarak; enfeksiyonlar, akciğer hastalıkları ve maligniteler gibi riskler de artmaktadır (121).

Bağışıklamanın RA hastalarında özel öneme sahip olduğu unutulmamalıdır; çünkü enfeksiyon riski hem hastalığın kendisinden hem de immünosupresif ajanlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle RA hastalarına; grip aşısı her yıl, difteri-boğmaca-tetanoz aşısı her 10 yılda bir ve pnömokok aşısı her 5 yılda bir yapılmalıdır. Aşı takvimi, genel popülasyon için önerilen protokollerle uyumlu olmalıdır (122).

RA hastalarında, akciğer hastalığı en sık görülen ekstraartiküler morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Klinik değerlendirmelerde egzersiz toleransını ölçmek amacıyla 6 dakikalık yürüme testi ve beş puanlık Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) dispne skalası kullanılmalıdır (123). Mevcut veriler sınırlı olduğu için, RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının tedavisine yönelik uluslararası bir kılavuz henüz oluşturulmamıştır. Bu nedenle, orta-ağır düzeyde akciğer hastalığı olan RA hastalarının yönetimi, ciddi advers solunumsal etkilerin görüldüğü tedavilere karşı dikkatli olunarak, solunum sistemi hastalıkları uzmanıyla iş birliği içinde yürütülmelidir (124).

Genel popülasyon için geçerli olan malignite tarama testleri, RA hastalarında da uygulanabilir. Meme kanseri için mamografi, servikal kanser için PAP smear ve HPV testi, akciğer kanseri için ise düşük doz BT taraması en uygun tanı araçlarıdır (125).

Mevcut bilimsel veriler, komorbiditelerin yönetiminin hâlen yeterince etkin olmadığını göstermektedir. Komorbiditelerin RA'nın günlük yönetimine entegre edilmesi, daha bütüncül bir bakım standardı sağlayacaktır. Bu doğrultuda, tanısız prosedürlere komorbidite taramaları da dâhil edilmelidir. Kanada Dermatoloji-Romatoloji Komorbidite İnisiyatifi, RA hastalarında komorbidite yönetimi için 19 kanıta dayalı öneri sunmuş ve bu önerilerde RA'ya özgü komorbiditeler ile tedaviye bağlı gelişen komorbiditelerin ayırt edilmesinin önemi vurgulanmıştır (126).

Bazı kohort çalışmaları, son yıllarda RA'ya ait EAB'lerin insidans ve prevalansında azalma olduğunu göstermiştir (102,127,128). EAB'lerin yönetimi, teknolojik ve tıbbi ilerlemeler doğrultusunda gelişmiş olup altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

9. Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid artrit, sinovyal membranda gelişen inflamasyon ve hiperplazi ile kendini gösteren, kronik seyirli, sistemik özellikler taşıyan otoimmün kökenli bir inflamatuvar hastalıktır (129,130). Her ne kadar hastalığın kesin bir tedavisi bulunmasa da, erken dönemde konulan tanı ve zamanında başlanan tedavi; semptomların kontrol altına alınmasında, geri dönüşü olmayan eklem deformasyonlarının önlenmesinde ve eşlik eden hastalıkların gelişim riskinin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır (129,130). Hastalığın erken evresinde uygun tedaviye başlanması, remisyon hedefine ulaşma şansını belirgin şekilde artırmaktadır (130). Günümüzde önerilen “hedefe yönelik tedaviler” stratejisi çerçevesinde, remisyon sağlanamayan olgularda, en azından düşük hastalık aktivitesine ulaşmak bir diğer temel hedef olarak benimsenmiştir (131).

9.1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşım

Romatoid artritin bütüncül yönetiminde, hastalığa katkıda bulunan risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların ortadan kaldırılmasına yönelik stratejiler temel bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır. Bu bağlamda, dört düzeyli önleme modeli tanımlanmıştır: birincil (primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer) ve klinik önleme. Primer düzeyde hedef, hastalığın patofizyolojik sürecinin başlangıcını önlemektir; sekonder düzeyde ise risk faktörlerinin erken dönemde saptanması ve etkilerinin azaltılması amaçlanır. Tersiyer koruma, oluşan hasarın ilerlemesini sınırlandırmayı hedeflerken; klinik önleme, gelişebilecek komplikasyonların en aza indirilmesi ve hastalık nükslerinin önlenmesini esas alır (132).

Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları ise; psikolojik stres, ağrı ve fiziksel kısıtlılık gibi hastalıkla ilişkili ikincil semptomların hafifletilmesine yöneliktir. Özellikle anksiyete ve depresyonun yönetimi, ağrı kontrolü ve fonksiyonel kapasitenin artırılması temel hedefler arasında yer almaktadır. Dinlenme, rehabilitatif terapi programları, düzenli fiziksel egzersiz uygulamaları ve nadiren cerrahi müdahaleler bu çerçevede değerlendirilebilir. Literatürde, fiziksel aktivite ile psikososyal desteklerin inflamatuvar süreçler üzerindeki baskılayıcı etkilerine ve bu sayede hastalık progresyonunun yavaşladığına dair bulgulara sıklıkla rastlanmaktadır (133).

9.2. Cerrahi Girişimler ve Diğer Tamamlayıcı Tedaviler

Romatoid artritin ileri evrelerinde, konservatif tedavilere yanıtı olmayan olgularda cerrahi girişimler gündeme gelebilmektedir. Cerrahi uygulamaların temel hedefi, ağrının azaltılması ve fonksiyonel eklem bütünlüğünün yeniden sağlanmasıdır. Bu kapsamda; tens-sinovektomi, radyo-sinovektomi, artroskopik sinovektomi, osteotomi, artrodez, metatars başı eksizyon artroplastileri ve total eklem protezleri gibi çeşitli cerrahi prosedürler uygulanabilmektedir (134).

Ağrı yönetiminde farmakolojik olmayan destekleyici yöntemler de önemli bir yer tutar. Masaj uygulamaları, uygun vücut pozisyonlaması, sıcak ve soğuk kompres tedavileri, akupunktur uygulamaları ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) gibi girişimlerin, ağrının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili olabileceği çeşitli bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (135).

Bu tedavi seçeneklerinin, tek başına yeterli olmaktan ziyade, farmakolojik tedavi protokolleriyle bütünleşik bir biçimde uygulanmasının, terapötik etkinliği artıracağı unutulmamalıdır.

9.3. Farmakolojik Tedaviye Genel Bakış

RA farmakolojik tedavi yaklaşımları, hastalığın immünopatogenezeine ilişkin bilgi birikiminin artması, ileri düzey klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi ve ilaç endüstrisindeki teknolojik gelişmeler neticesinde son yirmi yılda kayda değer bir dönüşüm geçirmiştir. Bu gelişmeler sayesinde, yalnızca semptomların hafifletilmesi değil, aynı zamanda hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesi de büyük oranda mümkün hale gelmiştir.

ACR ve EULAR, romatoid artrit tedavisine ilişkin kılavuzlarını düzenli olarak güncelleyerek, semptomatik ajanlar (NSAI'ler ve GK'ler) ile hastalığın seyrini değiştirebilen hastalık modifiye edici ajanları (csDMARD'lar, bDMARD'lar ve tsDMARD'lar) kapsayan tedavi algoritmalarını klinik uygulamaya rehberlik edecek şekilde sunmaktadır.

9.3.1. Semptomatik Tedavi

Romatoid artrit semptomatik kontrolüne yönelik farmakolojik yaklaşımın temelini NSAI'ler ve GK'ler oluşturmaktadır. Bu ilaçlara ek olarak, kısa süreli şiddetli ağrı ataklarının yönetiminde, dikkatli bir yarar-zarar analizi sonrasında zayıf etkili opioid analjeziklerin kullanımına da başvurulabilir (136,137). NSAI'ler —örneğin naproksen, ibuprofen ve siklooksijenaz (COX) inhibitörleri— enflamatuvar yanıtı baskılayarak ağrının giderilmesini sağlar. Bu ajanlar, özellikle inflamatuvar süreçlerde ekspresyonu artan COX-2 enzimini inhibe ederek etki gösterirler.

Ancak, prostaglandin sentezinin baskılanması sonucu gelişebilecek gastrointestinal ülserasyonlar, gastrointestinal ve renal komplikasyonlar, kalp yetmezliği, merkezi sinir sistemi ile ilişkili advers etkiler (baş dönmesi, konfüzyon, nöbetler vb.) gibi ciddi yan etkiler göz önünde bulundurularak bu ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu bağlamda, COX-2 selektif inhibitörler (örneğin selekoksib, rofekoksib, valdekoksib), klasik NSAI'lere göre daha düşük yan etki profiline sahip olmaları nedeniyle tercih edilebilir (138,139).

Glukokortikoidler (örneğin prednizon, prednizolon, hidrokortizon, deksametazon), daha güçlü antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki profiline sahiptir. Bununla birlikte, NSAI'lere kıyasla uzun dönem kullanımda daha belirgin advers etkiler sergileyebilirler (140). Bu etkiler arasında kilo artışı, sıvı ve sodyum retansiyonuna bağlı hipertansiyon, glukoz intoleransı veya diyabet, cilt atrofisi ve osteoporoz gibi komplikasyonlar sayılabilir.

RA tedavisinde GK'ler iki temel amaçla kullanılmaktadır: birincisi, csDMARD tedavisinin klinik etkinliğinin başlamasına kadar geçen sürede köprü tedavisi olarak; ikincisi ise DMARD tedavisine rağmen süregelen aktif hastalıkta destekleyici ajan olarak (141). Özellikle hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın ritmik aktivitesini etkileyen glukokortikoidlerin ani kesilmesi, ciddi sistemik komplikasyonlara neden olabileceğinden, tedavinin kademeli şekilde sonlandırılması büyük önem taşımaktadır.

9.3.2. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar-csDMARD

Romatoid artrit tedavisinde, otoimmün süreçleri baskılamak ve eklem destrüksiyonunu önlemek ya da geciktirmek suretiyle remisyonun sağlanmasına katkıda bulunan temel farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçların terapötik etkisi genellikle tedavi başlangıcından itibaren 6 haftalık bir süre sonunda gözlemlenmeye başladığı için, özellikle remisyon ya da düşük hastalık aktivitesinin hedeflendiği olgularda tedaviye mümkün olan en erken aşamada başlanması önerilmektedir.

DMARD'lar üç ana grupta sınıflandırılır: konvansiyonel sentetik DMARD'lar, biyolojik DMARD'lar ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (142).

Bu gruplandırma içerisinde csDMARD'lar, özellikle yeni tanıli romatoid artrit hastalarında ilk basamakta kullanılabilecek tedavi seçeneği olarak geniş çapta tercih edilmektedir. Eğer csDMARD'lar ya tolere edilemezse ya da yeterli klinik yanıt alınamazsa, bu durumda tedavi protokolüne bDMARD'lar veya tsDMARD'lar eklenebilir.

Özellikle Janus kinaz inhibitörleri (JAKi) sınıfı içerisinde değerlendirilen tsDMARD'lar, oral yolla uygulanabilme avantajları nedeniyle hasta uyumunu artıran alternatifler arasında öne çıkmaktadır (143).

Metotreksat (MTX)

MTX, folik asit analogu yapısına sahip olup, dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek etkisini gösterir. Hem oral hem de parenteral yolla uygulanabilir. 2021 ACR ve 2022 EULAR tedavi kılavuzlarında, MTX hem monoterapi hem de kombine tedavi stratejilerinde birinci basamak tedavi olarak güçlü şekilde tavsiye edilmektedir. Özellikle DMARD-naif ve orta-yüksek

hastalık aktivitesine sahip bireylerde, hidroksiklorokin, sülfasalazin veya biyolojik/tsDMARD'lar yerine MTX monoterapisi önerilmektedir (144).

MTX'in etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren 73 klinik çalışmayı kapsayan sistematik bir derleme, MTX'in csDMARD'lar arasında en güvenli ve etkili ajan olduğunu ortaya koymuştur (145,146). Yan etkileri doza bağımlı, idiosenkratik veya multifaktöriyel özellikte olabilir. En sık karşılaşılan advers olaylar; gastrointestinal semptomlar, hepatotoksisite (nadiren siroz), hematolojik toksisiteler (trombositopeni, lökopeni, anemi), pulmoner fibrozis ve pnömonidir (147). MTX gebelikte kontrendikedir; gebelik planlayan bireylerde tedavi, en az üç ay öncesinden kesilmelidir.

Leflunomid (LEF)

LEF, izoksazol türevi bir molekül olup, T hücre proliferasyonunu ve de novo pirimidin sentezini inhibe ederek immün yanıtı baskılar. MTX ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik düzeylerine sahip olmakla birlikte, karaciğer enzimlerinde yükselme nedeniyle güvenlik profilinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (148). LEF'in sık görülen advers etkileri arasında gastrointestinal semptomlar, hepatotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, döküntü ve alopesi bulunmaktadır. Gebelik kategorisi X olan LEF, kadınlarda gebelik planından en az iki yıl önce kesilmeli, erkeklerde ise konsepsiyon öncesi en az üç ay beklenmelidir. Gebelik oluşması durumunda kolestimamin ile ilacın eliminasyonu sağlanmalı ve serum düzeyleri <0,02 mg/L seviyesine indirilmelidir.

Hidroksiklorokin (HCQ)

Başlangıçta antimalaryal ajan olarak kullanılan HCQ, sitokin sekresyonunu azaltıcı immünmodülatör etkisi nedeniyle RA tedavisinde yer bulmuştur. Randomize kontrollü çalışmalarda, HCQ'nun iyi tolere edilebilen ve etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir (149). Radyolojik hastalık progresyonunu belirgin şekilde yavaşlatmadığı için genellikle diğer DMARD'larla kombinasyon halinde kullanılması önerilir. HCQ, DMARD'lar arasında en az toksik olanlardan biridir; ancak gastrointestinal yakınmalar, dermatolojik reaksiyonlar, nörolojik semptomlar ve nadiren kardiyak ileti bozuklukları görülebilir. En ciddi yan etkisi, yüksek dozlarda retinopatiye neden olabilmesidir. Risk faktörleri arasında düşük GFR, mevcut makülopati ve tamoksifen kullanımı yer almaktadır (150,151). HCQ, gebelik kategorisi C'de yer almakta olup, gebelik ve emzirme dönemlerinde dikkatli kullanılabilir.

Sülfasalazin (SSZ)

SSZ, iki aktif metabolite sahip bir ön ilaç olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkiler gösterir. Düşük doz MTX kadar etkili olmakla birlikte, monoterapi olarak genellikle önerilmez. Bu nedenle, MTX ile yetersiz yanıt

alınan durumlarda kombinasyon tedavisinde tercih edilmektedir. SSZ kullanımına bağlı olarak döküntü, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, gastrointestinal yakınmalar, baş ağrısı, depresyon, lökopeni ve karaciğer enzim yükselmeleri görülebilir. Bulantı gibi gastrointestinal yan etkilerin azaltılması amacıyla dozun kademeli olarak artırılması önerilmektedir (152). SSZ, gebelikte kullanılabilir.

9.3.3. bDMARD ve tsDMARD'lar ile Romatoid Artrit Tedavisi

csDMARD'ların yetersiz kaldığı ya da tolere edilemediği durumlarda, bDMARD'lar ve tsDMARD'lar terapötik alternatifler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tedavi ajanları, geleneksel DMARD'lara kıyasla daha hedefe yönelik mekanizmalarla etki ederek bağışıklık sisteminin spesifik bileşenlerini modüle eder (153).

Biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar)

bDMARD'lar, genetik mühendislik teknikleriyle üretilen protein yapısındaki ajanlar olup, etki mekanizmalarına göre farklı gruplara ayrılmaktadır:

- TNF- α inhibitörleri: etanersept, infliksimab, golimumab, adalimumab, sertolizumab pegol
- B hücrelerini hedefleyen ajanlar: rituksimab, ofatumumab
- T hücresi kostimülasyon inhibitörleri: abatacept
- İnterlökin inhibitörleri: IL-1 (anakinra, riloncept), IL-6 (tosilizumab, sarilumab)
- Diğer hedefler: IL-12/23 (ustekinumab), IL-17 (sekukinumab), GM-CSF (mavrilimumab), RANKL (denosumab) (154–157)

Biyolojik ajanlarla tedaviye başlamadan önce kapsamlı bir tarama yapılması zorunludur. Bu değerlendirme enfeksiyon öyküsü, latent tüberküloz, hepatit B/C, HIV, konjestif kalp yetmezliği, malignite öyküsü, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, görüntüleme tetkikleri ve aşılama durumu gibi parametreleri içermelidir.

Anti-TNF ajanları arasında en sık kullanılanlar adalimumab, etanersept ve infliksimab'tır. Klinik çalışmalarda adalimumab monoterapisinin, RA hastalarında hastalık aktivitesini anlamlı şekilde azalttığı ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (158). Bununla birlikte, bDMARD'lar immün sistemi baskılayarak enfeksiyonlara yatkınlık yaratabileceği için dikkatli izlem gerektirir. Örneğin, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz gelişme riski artmaktadır; özellikle yüksek TB prevalansına sahip bölgelerde bu risk daha da belirginleşmektedir (159,160).

FDA tarafından onaylanmış adalimumab biyobenzerleri arasında adalimumab-atto, adalimumab-adbm, adalimumab-afzb gibi preparatlar yer almaktadır (161). Etanersept, FDA tarafından onaylanan ilk antisitokin tedavi olup, dimerik bir füzyon proteinidir ve uzun dönemli çalışmalarda yüksek ilaç sağkalımı ve güvenli profili ile dikkat çekmiştir (162–164).

İntravenöz olarak uygulanan infliksimab, TNF- α 'nın tüm formlarına bağlanarak etkisini nötralize eder. Yapılan çalışmalarda, infliksimab tedavisinin proinflatuvar sitokin düzeylerinde (IL-1, IL-6, IL-8) azalma sağladığı ve hızlı klinik yanıt ile birlikte eklem yıkımını önleyebildiği gösterilmiştir (165,166).

Golimumab, ayda bir kez subkutan uygulanan insan monoklonal antikordur. Diğer TNFi ajanlarla benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir, ancak çoklu biyolojik tedavi deneyimi olan hastalarda yanıt oranı nispeten daha düşüktür (167).

Sertolizumab, PEGile edilmiş Fab fragman yapısı nedeniyle plasental geçiş yapmaz; bu özelliği ile gebelikte güvenle kullanılabilir. FDA tarafından gebelikte RA tedavisi için onaylanan nadir moleküllerden biridir (168).

Abatasept, CD28 ve CD80/86 kostimülasyonunu bloke ederek T hücre aktivasyonunu engeller. İntravenöz uygulanmakta olup birçok çalışmada infliksimab ile benzer etkinliğe sahip olduğu ancak daha düşük advers etki profili gösterdiği bildirilmiştir (169,170).

Tosilizumab, IL-6 reseptör inhibitörü olup subkutan ve intravenöz formları mevcuttur. ADACTA çalışmasına göre, MTX ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda, adalimumab'a kıyasla daha üstün klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (171,172). Sık görülen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, selülit ve hipertansiyon bulunmaktadır (173).

Rituksimab, CD20 antijenini hedefleyen ve B hücrelerini yok eden bir monoklonal antikordur. MTX veya TNFi tedavisine yanıtsız RA hastalarında etkili bir alternatiftir (174,175). Meta-analiz sonuçları, rituksimab ile ciddi enfeksiyon riskinin düşük olduğunu desteklemektedir.

Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar (tsDMARD'lar) ve JAK İnhibitörleri

Janus kinaz inhibitörleri (JAKi), romatoid artrit tedavisinde geliştirilen en yeni hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Bu ajanlar, sitokinlerin hücre içi sinyal iletiminden sorumlu Janus kinaz (JAK) ailesini inhibe ederek proinflatuvar süreci modüle eder (176,177).

JAK ailesi içerisinde JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 yer almakta olup, bunlar sinyal transdüksiyonunu, STAT protein ailesi üzerinden ileterek çeşitli immünolojik süreçleri başlatır (177). JAK inhibitörleri, bu yolları engelleyerek bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu baskılar.

Tofasitinib, barisitinib ve upadasitinib gibi JAK inhibitörleri, FDA ve EMA tarafından romatoid artrit tedavisi için onaylanmış olup; güçlü etkinlik, oral uygulama avantajı ve nispeten daha düşük üretim maliyeti gibi özellikleriyle öne çıkmaktadır (178–180).

2021 ACR kılavuzu, csDMARD tedavisinin yetersiz kaldığı olgularda JAKi kullanımını önermektedir (181,182). Bununla birlikte, bağışıklık sistemini baskılamaları nedeniyle enfeksiyon riskinin artabileceği göz önünde bulundurularak, tedaviye başlamadan önce gerekli aşılama programlarının tamamlanması önerilmektedir (183,184). JAK inhibitörlerinin lipid metabolizması üzerinde doza bağımlı etkiler gösterdiği bildirilmişse de kardiyovasküler olaylarla doğrudan bir ilişki saptanmamıştır (185,186).

Post-marketing dönemde elde edilen veriler, tofasitinibin uzun dönem kullanımına bağlı olarak en sık bildirilen advers olayların ilaç etkisizliği, baş ağrısı ve ağrı olduğunu göstermiştir (187). Ayrıca, 10 çalışmayı içeren bir meta-analiz, tofasitinib, rituksimab ve tosilizumabın yüksek kanser riski ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (188). Ancak 2020’de yürütülen bir faz 4 çalışmada, tofasitinibin adalimumab ve etanersept ile karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olaylar ve maligniteler açısından non-inferior olmadığı belirtilmiştir (189).

Yüksek dozda (günde iki kez 10 mg) tofasitinib kullanımının venöz tromboembolizm riski ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (190,191). Barisitinib ve upadasitinib gibi diğer JAKi’ler için de güvenlik profiline yönelik faz 4 çalışmalar hâlen devam etmektedir (192–195).

COVID-19 pandemisi sırasında yapılan araştırmalar, romatoid artritli bireylerin bağışıklık sistemi baskılanmış olmasına rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı genel popülasyondan daha fazla duyarlılık göstermediğini ve immünoşüpresif tedavilerin hastalık progresyonu üzerinde olumsuz etkiler yaratmadığını göstermiştir. Ancak RA tedavisinde kullanılan ajanların COVID-19 üzerindeki etkileri hâlâ araştırılmaktadır (196–198).

10. Romatoid Artrit Tedavisinde Yeni Perspektifler ve Geleceğe Yönelik Yaklaşımlar

Romatoid artrit patogenezinin moleküler düzeydeki bilgilerin artması, hastalık yönetiminde önemli paradigma değişimlerine yol açmıştır. Buna rağmen hastalığın altında yatan patofizyolojik süreçler ve mevcut tedavilerin uzun dönem farmakodinamik etkileri henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Özellikle bazı hastaların tedaviye zamanla duyarsızlaşması, tedaviye refrakter seyirli RA olgularının varlığı ve hastalığın erken evrede öngörülebilirliği gibi konular hâlen çözüm beklemektedir (199,200).

Gelecekteki tedavi stratejileri arasında, daha seçici ve güvenli JAK inhibitörleri, epigenetik hedefli ajanlar (ör. DNA ve RNA metilasyonu, histon modifikasyonları), küçük moleküler metabolit inhibitörleri (ör. prostaglandinler, tromboksan A2, lökotrienler) ve yeni hedef proteinlere (p38 MAPK, GM-CSF vb.) yönelik farmakolojik müdahaleler yer almaktadır (201).

Ayrıca, mezenkimal kök hücre (MSC) temelli tedavi yaklaşımları da umut verici görünmektedir. MSC'lerin T hücre aktivasyonunu baskılamaları ve proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltmaları sayesinde RA semptomlarında anlamlı iyileşmeler sağladığı, hem hayvan modellerinde hem de erken faz klinik çalışmalarda gösterilmiştir (202).

Toll-like reseptör 4 (TLR4) gibi immün yanıtı modüle eden moleküller de terapötik hedef olarak araştırılmaktadır. TLR4 ligandlarının bloke edilmesiyle inflamatuvar yanıtın baskılanabileceği öngörülmektedir (202).

Sonuç olarak, RA tedavisinde klinik etkinliği artıracak, advers etki profilini iyileştirecek ve bireyselleştirilmiş tedavi olanakları sağlayacak yeni ajanlara yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar sayesinde, tam remisyon ve hastalık kontrolü hedeflerine ulaşmak daha mümkün hâle gelecektir (203).

Sonuç

Romatoid artrit, eklem sinovyumunun proliferasyonu, pannus oluşumu, kıkırdak yıkımı, sistemik komplikasyonlar ve erken mortalite ile karakterize kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. RA'nın temel özelliği; oto-reaktif CD4⁺ T hücreleri, patojenik B hücreleri, makrofajlar, inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve otoantikorların anormal düzeyde artış gösterdiği bir bağışıklık sistemi bozukluğudur.

RA'nın etkili yönetiminde ilk ve en kritik adım, erken ve doğru tanının konulmasıdır; çünkü hastalığın klinik belirtileri pek çok başka hastalıkla da örtüşebilir. ACR-EULAR sınıflama kriterlerinin doğru şekilde uygulanması ve yorumlanması, tanısal biyobelirteçlerin saptanması ve ölçülmesi, elde edilen verilerin görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi doğru tanının konulmasına

büyük katkı sağlar. Mevcut verilere göre, tanının erken konulduğu durumlarda farmakolojik olmayan müdahalelerin etkinliği de anlamlı ölçüde artmaktadır .

RA yönetiminde nihai hedef, agresif farmakolojik tedaviye erken dönemde başlanarak tam remisyon sağlanması veya en azından semptomların ve klinik bulguların belirgin şekilde azaltılmasıdır. Yapılan bilimsel çalışmalar, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımıştır. Bu gelişmeler sayesinde RA artık yönetilebilir bir hastalık hâline gelmiştir. Bununla birlikte, hâlen mevcut tedavilere yanıt vermeyen çok sayıda RA hastası bulunmaktadır. Hastalığın tam kontrolünü sağlamaya yetecek düzeyde veri bulunmaması, yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına daha fazla odaklanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Giderek artan bilimsel kanıtlar, RA'nın patogenezinde çeşitli bağışıklık hücrelerinin karmaşık roller üstlendiğini ve hastalığın çok yönlü mekanizmalarla ilerlediğini ortaya koymaktadır. Ancak bu mekanizmaların tamamı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın bu karmaşık moleküler ve hücresel yapısının daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Referanslar

- 1.Conforti A., di Cola I., Pavlych V., Ruscitti P., Berardicurti O., Ursini F., Giacomelli R., Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2021;20:102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.
- 2.Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I., Vrabie C.D., Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Mædica.* 2010;5:286–291.
- 3.Joseph A., Brasington R., Kahl L., Ranganathan P., Cheng T.P., Atkinson J. Immunologic rheumatic disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:S204–S215. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.067.
- 4.McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- 5.Chaurasia N., Singh A., Singh I.L., Singh T., Tiwari T. Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2020;9:2219–2225. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_307_20.
- 6.Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1–15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
- 7.Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Vaysbrot E., McNaughton C., Osani M., Shmerling R.H., et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1–26. doi: 10.1002/art.39480.
- 8.Moura M.D.G., Lopes L.C., Silva M.T., Barberato-Filho S., Motta R.H.L., Bergamaschi C.C. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine.* 2018;97:e12658. doi: 10.1097/MD.00000000000012658.
- 9.Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., Burmester G.R., Emery P., Firestein G.S., Kavanaugh A., McInnes I.B., Solomon D.H., Strand V., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- 10.Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Smith E., Bettampadi D., Mansournia M.A., Almasi-Hashiani A., Ashrafi-Asgarabad A., Moradi-Lakeh M., Qorbani M., et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:1463–1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.
- 11.Stojanovic R.S., Vlajinac Stojanovic H., Palic D., Palic P., Obradovic O., Evic Obradovic S.J. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. *Br. J. Rheumatol.* 1998;37:729–732. doi: 10.1093/rheumatology/37.7.729.

- 12.Silman A.J., Hochberg M. Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hetherington P., Ingram J., Forgione L., editors. *Rheumatoid Arthritis*. Mosby; Maryland Heights, MO, USA: Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2009. pp. 15–22.
- 13.Guillemain F., Saraux A., Guggenbuhl P., Roux C.H., Fardellone P., Le Bihan E., Cantagrel A., Chary-Valckenaere I., Euller-Ziegler L., Flipo R.M., et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:1427–1430. doi: 10.1136/ard.2004.029199.
- 14.Cimmino M.A., Parisi M., Moggiana G., Mela G.S., Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: The Chiavari study. *Ann. Rheum. Dis.* 1998;57:315–318. doi: 10.1136/ard.57.5.315. [
- 15.Shichikawa K., Inoue K., Hirota S., Maeda A., Ota H., Kimura M., Ushiyama T., Tsujimoto M. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965–1996. *Ann. Rheum. Dis.* 1999;58:751–756. doi: 10.1136/ard.58.12.751.
- 16.Spindler A., Bellomio V., Berman A., Lucero E., Baigorria M., Paz S., Garrone N., Torres A.I., Romano O., Carraccio A., et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol.* 2002;29:1166–1170.
- 17.Silman A.J., Hochberg M. Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hetherington P., Ingram J., Forgione L., editors. *Rheumatoid Arthritis*. Mosby; Maryland Heights, MO, USA: Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2009. pp. 15–22.
- 18.MacGregor A.J., Snieder H., Rigby A.S., Koskenvuo M., Kaprio J., Aho K., Silman A.J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheumatol.* 2000;43:30–37. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B.
- 19.Consortium W.T.C.C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature.* 2007;447:661–678. doi: 10.1038/nature05911.
- 20.Raychaudhuri S., Thomson B.P., Remmers E.F., Eyre S., Hinks A., Guiducci C., Catanese J.J., Xie G., Stahl E.A., Chen R., et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat. Genet.* 2009;41:1313–1318. doi: 10.1038/ng.479.
- 21.Stahl E.A., Raychaudhuri S., Remmers E.F., Xie G., Eyre S., Thomson B.P., Li Y., Kurreeman F.A., Zhernakova A., Hinks A., et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat. Genet.* 2010;42:508–514. doi: 10.1038/ng.582.

- 22.Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2012;44:1336–1340. doi: 10.1038/ng.2462.
- 23.Thomson W., Barton A., Ke X., Eyre S., Hinks A., Bowes J., Donn R., Symmons D., Hider S., Bruce I.N., et al. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat. Genet.* 2007;39:1431–1433. doi: 10.1038/ng.2007.32.
- 24.Barton A., Thomson W., Ke X., Eyre S., Hinks A., Bowes J., Plant D., Gibbons L.J., Wilson A.G., Bax D.E., et al. Rheumatoid arthritis susceptibility loci at chromosomes 10p15, 12q13 and 22q13. *Nat. Genet.* 2008;40:1156–1159. doi: 10.1038/ng.218.
- 25.Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T., Terao C., Ikari K., Kochi Y., Ohmura K., Suzuki A., Yoshida S., et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506:376–381. doi: 10.1038/nature12873.
- 26.Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1987;30:1205–1213. doi: 10.1002/art.1780301102.
- 27.Sugiyama D., Nishimura K., Tamaki K., Tsuji G., Nakazawa T., Morinobu A., Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:70–81. doi: 10.1136/ard.2008.096487.
- 28.Stolt P., Källberg H., Lundberg I., Sjögren B., Klareskog L., Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:582–586. doi: 10.1136/ard.2004.022053.
- 29.Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:30–44. doi: 10.1038/nri3785.
- 30.Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., Burmester G.R., Emery P., Firestein G.S., Kavanaugh A., McInnes I.B., Solomon D.H., Strand V., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- 31: Klareskog L, Rönnelid J, Saevardottir S, Padyukov L, Alfredsson L. The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis. *J Intern Med.* 2020 May;287(5):514-533.

32. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jun;39(4):437-446.
33. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J, Skold CM, Klareskog L, Catrina AI. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008 Oct;67(10):1488-92.
34. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):148-163.
35. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venable PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):34-54.
36. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 08;365(23):2205-19.
37. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3830212.
38. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020 Apr 03;9(4)
39. Roberts-Thomson P.J., Jones M.E., Walker J.G., Macfarlane J.G., Smith M.D., Ahern M.J. Stochastic processes in the causation of rheumatic disease. *J. Rheumatol.* 2002;29:2628–2634.
40. Petrovská N., Prajzlerová K., Vencovský J., Šenolt L., Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2021;20:102797. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102797.
41. Macgregor A.J., Snieder H., Rigby A.S., Koskenvuo M., Kaprio J., Aho K., Silman A.J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30–37. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<#x0003c;30::AID-ANR5<#x0003e;3.0.CO;2-B.
42. Van der Helm-van Mil A.H.M., Verpoort K.N., Breedveld F.C., Huizinga T.W.J., Toes R.E.M., Vries R.R.P. The HLA–DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti–cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1117–1121. doi: 10.1002/art.21739.

43. Ding B., Padyukov L., Lundström E., Seielstad M., Plenge R.M., Oksenberg J.R., Gregersen P.K., Alfredsson L., Klareskog L. 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;60:30–38. doi: 10.1002/art.24135.
44. Kokkonen H., Johansson M., Innala L., Jidell E., Rantapää-Dahlqvist S. The PTPN221858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Res. Ther.* 2007;9:1–7. doi: 10.1186/ar2312.
45. Källberg H., Padyukov L., Plenge R.M., Rönnelid J., Gregersen P.K., van der Helmvan Mil A.H.M., Toes R.E.M., Huizinga T.W., Klareskog L., Alfredsson L., et al. Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Involving HLA-DRB1, PTPN22, and Smoking in Two Subsets of Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;80:867–875. doi: 10.1086/516736.
46. Zhang X., Li W., Zhang X., Zhang X., Jiang L., Guo Y., Wang X. Association between polymorphism in TRAF1/C5 gene and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013;41:317–324. doi: 10.1007/s11033-013-2864-0.
47. Sigurdsson S., Padyukov L., Kurreeman F.A.S., Liljedahl U., Wiman A.-C., Alfredsson L., Toes R., Rönnelid J., Klareskog L., Huizinga T.W.J., et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2202–2210. doi: 10.1002/art.22704.
48. Vessey M.P., Villard-Mackintosh L., Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception.* 1987;35:457–464. doi: 10.1016/0010-7824(87)90082-5.
49. Liao K.P., Alfredsson L., Karlson E.W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21:279–283. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832a2e16.
50. Ishikawa Y., Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Cells.* 2020;9:475. doi: 10.3390/cells9020475.
51. Linn-Rasker S.P., van der Mil A.H.M.H., van Gaalen F.A., Kloppenburg M., de Vries R.R.P., le Cessie S., Breedveld F.C., Toes R.E.M., Huizinga T.W.J. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:366–371. doi: 10.1136/ard.2005.041079.

- 52.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 Rheum.* 2004;50:3085–3092. doi: 10.1002/art.20553.
- 53.Hedström A.K., Klareskog L., Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:970–972. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212973.
- 54.Mehri F., Jenabi E., Bashirian S., Shahna F.G., Khazaei S. The association between occupational exposure to silica and risk of developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Saf. Health Work.* 2020;11:136–142. doi: 10.1016/j.shaw.2020.02.001.
- 55.Alaya Z., Braham M., Aissa S., Kalboussi H., Bouajina E. A case of Caplan syndrome in a recently diagnosed patient with silicosis: A case report. *Radiol. Case Rep.* 2018;13:663–666. doi: 10.1016/j.radcr.2018.03.004.
- 56.Jin J., Li J., Gan Y., Liu J., Zhao X., Chen J., Zhang R., Zhong Y., Chen X., Wu L., et al. Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2021;11:1–7. doi: 10.1038/s41598-021-85035-6.
- 57.Pattison D.J., Harrison R.A., Symmons D.P.M. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: A systematic review. *J. Rheumatol.* 2004;31:1310–1319.
- 58.Karlson E.W., Mandl L.A., Aweh G.N., Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3055–3060. doi: 10.1002/art.11306.
- 59.Mehta B., Pedro S., Ozen G., Kalil A., Wolfe F., Mikuls T., Michaud K. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open.* 2019;5:e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
- 60.Feder H.M.J., Johnson B.J.B., O’Connell S., Shapiro E.D., Steere A.C., Wormser G.P. A critical appraisal of “chronic lyme disease”. *N. Engl. J. Med.* 2009;357:1422–1430. doi: 10.1056/NEJMra072023.
- 61.Perricone C., Ceccarelli F., Saccucci M., di Carlo G., Bogdanos D.P., Lucchetti R., Piloni A., Valesini G., Polimeni A., Conti F. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019;31:517–524. doi: 10.1097/BOR.0000000000000638.
- 62.Wasserman A. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am. Fam. Physician.* 2011;84:1245–1252.

63. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O., 3rd, Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2010;62:2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.
64. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2012;51((Suppl. 6)):vi5–vi9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
65. Casey J. Anti-MCV antibodies—A promising new biomarker for RA. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009;5:179. doi: 10.1038/nrrheum.2009.59.
66. Zhu J.N., Nie L.Y., Lu X.Y., Wu H.X. Meta-analysis: Compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019;57:1668–1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167.
67. Smith CA, Woolf AD, Lenci M. Parvoviruses: infections and arthropathies. *Rheum Dis Clin N Am* 1987;13:249.
68. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55
69. Venables PJ. Polymyositis-associated overlap syndromes. *Br J Rheumatol* 1996;35:305
70. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911e5.
71. Banal F., Dougados M., Combesse C., Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1184–1191. doi: 10.1136/ard.2008.093187.
72. Luime J.J., Colin E.M., Hazes J.M.W., Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:337–344. doi: 10.1136/ard.2008.103283.
73. Maksymowych W.P., Nades S.J., Bykerk V., Siminovitch K.A., van Schaardenburg D., Boers M., Landewé R., van der Heijde D., Tak P.P., Genovese M.C., et al. Serum 14-3-3 η is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2014;41:2104–2113. doi: 10.3899/jrheum.131446.

- 74.Zeng T., Tan L. 14-3-3 η protein: A promising biomarker for rheumatoid arthritis. *Biomark. Med.* 2018;12:917–925. doi: 10.2217/bmm-2017-0385.
- 75.Brink M., Verheul M.K., Rönnelid J., Berglin E., Holmdahl R., Toes R.E., Klareskog L., Trouw L.A., Rantapää-Dahlqvist S. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17:1–8. doi: 10.1186/s13075-015-0536-2.
- 76.Mohamed S.R., Neseem N.O., Metwally S.S., El-Kady B.A. Diagnostic value and clinical significance of anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt. Rheumatol.* 2020;42:1–4. doi: 10.1016/j.ejr.2019.04.004.
- 77.Shi J., van de Stadt L.A., Levarht E.W.N., Huizinga T.W.J., Hamann D., van Schaardenburg D., Toes R.E.M., Trouw L.A. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:780–783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154.
- 78.Green M.J., Gough A.K.S., Devlin J., Smith J., Astin P., Taylor D., Emery P. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:83–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg037.
- 79.Jüngel A., Ospelt C., Lesch M., Thiel M., Sunyer T., Schorr O., Michel B.A., Gay R.E., Kolling C., Flory C., et al. Effect of the oral application of a highly selective MMP-13 inhibitor in three different animal models of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:898–902. doi: 10.1136/ard.2008.106021.
- 80.De la Rica L., Urquiza J.M., Gómez-Cabrero D., Islam A.B.M.M.K., López-Bigas N., Tegnér J., Toes R.E.M., Ballestar E. Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression. *J. Autoimmun.* 2013;41:6–16. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.005.
- 81.Spierings J., van Eden W. Heat shock proteins and their immunomodulatory role in inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2017;56:198–208. doi: 10.1093/rheumatology/kew266.
- 82.Mun S., Lee J., Park M., Shin J., Lim M.-K., Kang H.-G. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021;23:1–10. doi: 10.1186/s13075-020-02405-7.
- 83.Väänänen T., Vuolteenaho K., Kautiainen H., Nieminen R., Möttönen T., Hannonen P., Korpela M., Kauppi M.J., Laiho K., Kaipainen-Seppänen O., et al. Glycoprotein YKL-40: A potential biomarker of disease activity in

- rheumatoid arthritis during intensive treatment with csDMARDs and infliximab. Evidence from the randomised controlled NEO-RACo trial. *PLoS ONE*. 2017;12:e0183294. doi: 10.1371/journal.pone.0183294.
84. Bas S., Perneger T.V., Seitz M., Tiercy J.-M., Roux-Lombard P., Guerne P.A. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: Comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology*. 2002;41:809–814. doi: 10.1093/rheumatology/41.7.809.
 85. Albrecht K., Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: A review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res. Ther.* 2017;19:1–8. doi: 10.1186/s13075-017-1266-4.
 86. Marotta A., Maksymowych W.P. SAT0070 levels of 14-3-3eta predict good eular response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:615–616. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3426.
 87. Morozzi G., Fabbroni M., Bellisai F., Cucini S., Simpatico A., Galeazzi M. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007;26:1335–1338. doi: 10.1007/s10067-006-0520-y.
 88. Fabris M., de Vita S., Blasone N., Visentini D., Pezzarini E., Pontarini E., Fabro C., Quartuccio L., Mazzolini S., Curcio F., et al. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Autoimmun. Highlights*. 2010;1:87–94. doi: 10.1007/s13317-010-0013-5.
 89. Isgren A., Forslind K., Erlandsson M., Axelsson C., Andersson S., Lund A., Bokarewa M. High survivin levels predict poor clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2012;41:652–657. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.005.
 90. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O., Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American college of rheumatology/European league Against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.
 91. Kgoebane K., Ally M.M.T.M., Duim-Beytell M.C., Suleman F.E. The role of imaging in rheumatoid arthritis. *SA J. Radiol.* 2018;22:1316–1322. doi: 10.4102/sajr.v22i1.1316.
 92. Døhn U.M., Ejbjerg B.J., Hasselquist M., Narvestad E., Møller J., Thomsen H.S., Østergaard M. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints

- with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res. Ther.* 2008;10:1–8. doi: 10.1186/ar2378.
93. Salaffi F., Gutierrez M., Carotti M. Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014;32:85–90.
 94. Vyas S., Bhalla A.S., Ranjan P., Kumar S., Kumar U., Gupta A.K. Rheumatoid arthritis revisited—Advanced imaging review. *Polish J. Radiol.* 2016;81:629–635. doi: 10.12659/PJR.899317.
 95. Šenolt L., Grassi W., Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Med.* 2014;12:49. doi: 10.1186/1741-7015-12-49.
 96. Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G., O'Connor P., McGonagle D., Pease C., Green M.J., Veale D.J., Isaacs J.D., Emery P. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2762–2770. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2762::AID-ANR16>3.0.CO;2-#.
 97. Døhn U.M., Ejbjerg B.J., Hasselquist M., Narvestad E., Court-Payen M., Szkudlarek M., Møller J., Thomsen H., Østergaard M. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: Reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1388–1392. doi: 10.1136/ard.2007.072520.
 98. Regensburger A., Rech J., Englbrecht M., Finzel S., Kraus S., Hecht K., Kleyer A., Haschka J., Hueber A.J., Cavallaro A., et al. A comparative analysis of magnetic resonance imaging and high-resolution peripheral quantitative computed tomography of the hand for the detection of erosion repair in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015;54:1573–1581. doi: 10.1093/rheumatology/kev031.
 99. Døhn U.M., Ejbjerg B.J., Court-Payen M., Hasselquist M., Narvestad E., Szkudlarek M., Møller J.M., Thomsen H.S., Østergaard M. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8:1–9. doi: 10.1186/ar1995.
 100. Wouters F., Matthijssen X., Boeters D.M., Ten Brinck R.M., van der Helm-Van Mil A., Niemantsverdriet E. Do magnetic resonance imaging-detected erosions predict progression to rheumatoid arthritis in patients presenting with clinically suspect arthralgia? A longitudinal study. *Scand. J. Rheumatol.* 2020;49:461–467. doi: 10.1080/03009742.2020.1737221.

- 101.Giles J.T. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: Potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention. *Clin. Ther.* 2019;41:1246–1255. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.018.
- 102.Turesson C., O’Fallon W.M., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2002;29:62–67.
- 103.Cimmino M.A., Salvarani C., Macchioni P., Montecucco C., Fossaluzza V., Mascia M.T., Punzi L., Davoli C., Filippini D., Numo R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2000;19:213–217. doi: 10.1007/PL00006853.
- 104.Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I., Vrabie C.D., Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Mædica.* 2010;5:286–291.
- 105.Roman M.J., Salmon J.E. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation.* 2007;116:2346–2355. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678334.
- 106.Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952.
- 107.Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M., Lehman A.J., Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
- 108.Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A., Garcia-Porrúa C., Llorca J., Ollier W.E.R., Gonzalez-Gay M.A. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33:231–238. doi: 10.1053/j.semarthrit.2003.09.011.
109. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Dec;52(12):2136-48.
- 110.Nadkar M.Y., Agarwal R., Samant R.S., Chhugani S.J., Idgunji S.J., Iyer S., Borges N.E. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J. Assoc. Physicians India.* 2001;49:217–220.
- 111.Chen Y., Xu W., Yang H., Shao M., Xu S., Deng J., Gao X., Liu H., Shuai Z., Xu S., et al. Serum levels of hepcidin in rheumatoid arthritis and its correlation

- with disease activity and anemia: A Meta-analysis. *Immunol. Investig.* 2021;50:243–258. doi: 10.1080/08820139.2020.1742731.
112. Chavalitdhamrong D., Molovic-Kokovic A., Iliev A. Felty's Syndrome as an initial presentation of rheumatoid arthritis: A case report. *Cases J.* 2009;2:1–3. doi: 10.1186/1757-1626-2-206.
 113. Taylor P.C., Atzeni F., Balsa A., Gossec L., Müller-Ladner U., Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A Narrative review. *J. Clin. Med.* 2021;10:509. doi: 10.3390/jcm10030509.
 114. Haddani F., Guich A., Youssoufi T., Boudhar E., Abouqal R., Achemlal L., Allali F., Bahiri R., Bouchti E., Maghraoui E., et al. Comorbidities in rheumatoid arthritis: The RBSMR study. *Int. J. Clin. Rheumtol.* 2020;15:1–10. doi: 10.37532/1758-4272.2020.15(1).10-14.
 115. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 116. Behl T., Kaur I., Sehgal A., Zengin G., Brisc C., Brisc M.C., Munteanu M.A., Nistor-Cseppento D.C., Bungau S. The lipid paradox as a metabolic checkpoint and its therapeutic significance in ameliorating the associated cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9505. doi: 10.3390/ijms21249505.
 117. Vicente G., Pereira I., de Castro G., da Mota L., Carnieletto A., de Souza D., da Gama F., Santos A., de Albuquerque C., Bértolo M., et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of anti-rheumatic drugs: A cross-sectional real-life study. *Adv. Rheumatol.* 2021;61:38. doi: 10.1186/s42358-021-00186-4.
 118. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J.L., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
 119. Daïen C.I., Tubery A., du Cailar G., Mura T., Roubille F., Morel J., Bousquet J., Fesler P., Combe B. Application of the 2015/2016 EULAR recommendations for cardiovascular risk in daily practice: Data from an observational study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:625–626. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211074.

- 120.Soulaidopoulos S., Nikiphorou E., Dimitroulas T., Kitas G.D. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Front. Med.* 2018;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024.
- 121.Baillet A., Gossec L., Carmona L., de Wit M., van Eijk-Hustings Y., Bertheussen H., Alison K., Toft M., Kouloumas M., Ferreira R.J.O., et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:965–973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233.
- 122.Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., Cervera R., Doran M.F., Dougados M., Emery P., Geborek P., Ioannidis J.P.A., Jayne D.R.W., et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
- 123.Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K., Colby T.V., Cordier J.-F., Flaherty K.R., Lasky J.A., et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;183:788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- 124.Bluett J., Jani M., Symmons D.P.M. Practical management of respiratory comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2017;4:309–332. doi: 10.1007/s40744-017-0071-5.
- 125.Loud J., Murphy J. Cancer screening and early detection in the 21st century. *Semin. Oncol. Nurs.* 2017;33:121–128. doi: 10.1016/j.soncn.2017.02.002.
- 126.Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: Expert opinion of the canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J. Rheumatol.* 2015;42:1767–1780. doi: 10.3899/jrheum.141112.
- 127.Carmona L., González-Álvaro I., Balsa A., Belmonte M.A., Tena X., Sanmartí R., Group E.S. Rheumatoid arthritis in Spain: Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:897–900. doi: 10.1136/ard.62.9.897.
- 128.Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007;21:907–927. doi: 10.1016/j.berh.2007.05.007.
129. Rheumatoid arthritis in Canada. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2020: .

130. RheumInfo. Rheumatoid arthritis. 2021; . Accessed 2021 Apr 27.
131. Aletaha D, Smolen J. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. . Accessed 2021 Apr 27.
132. Deane K. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2013;27:467–485. doi: 10.1016/j.berh.2013.09.002.
133. Cramp F. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid-arthritis-related fatigue. *Rheumatology*. 2019;58:22–28. doi: 10.1093/rheumatology/kez310.
134. Trieb K., Hofstaetter S.G. Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis. *Eur. J. Radiol*. 2009;71:204–210. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.050.
135. Martin A., Chopra R., Nicassio P. Nonpharmacologic pain management in inflammatory arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2021;47:277–295. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.009.
136. Moura M.D.G., Lopes L.C., Silva M.T., Barberato-Filho S., Motta R.H.L., Bergamaschi C.C. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine*. 2018;97:e12658. doi: 10.1097/MD.00000000000012658.
137. Whittle S.L., Colebatch A.N., Buchbinder R., Edwards C.J., Adams K., Englbrecht M., Hazlewood G., Marks J.L., Radner H., Ramiro S., et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology*. 2012;51:1416–1425. doi: 10.1093/rheumatology/kes032.
138. Moura M.D.G., Lopes L.C., Silva M.T., Barberato-Filho S., Motta R.H.L., Bergamaschi C.C. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine*. 2018;97:e12658. doi: 10.1097/MD.00000000000012658.
139. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2013;15:S2. doi: 10.1186/ar4174.
140. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med. Princ. Pract*. 2019;27:501–507. doi: 10.1159/000493390.
141. Hua C., Buttgerit F., Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6:e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536.

142. Monti S., Klersy C., Gorla R., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Pellerito R., Fusaro E., Paolazzi G., Rocchetta P.A., Favalli E.G., et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Real-life data from the Italian LORHEN registry. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:753–761. doi: 10.1007/s10067-016-3528-y.
143. Bywall K.S., Kihlbom U., Hansson M., Falahee M., Raza K., Baecklund E., Veldwijk J. Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: A discrete choice experiment of Swedish patients. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22:1–10. doi: 10.1186/s13075-020-02391-w.
144. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St. Clair E.W., Arayssi T., Carandang K., Deane K.D., Genovese M., Huston K.K., Kerr G., et al. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73:924–939. doi: 10.1002/acr.24596.
145. Yazici Y. Long-term safety of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28:65–67.
146. Alfaro-Lara R., Espinosa-Ortega H.F., Arce-Salinas C.A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol. Clín.* 2019;15:133–139. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020.
147. Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;158:502–516. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027.
148. Alfaro-Lara R., Espinosa-Ortega H.F., Arce-Salinas C.A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol. Clín.* 2019;15:133–139. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020.
149. Das S.K., Pareek A., Mathur D.S., Wanchu A., Srivastava R., Agarwal G.G., Chauhan R.S. Efficacy and Safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial—An Indian experience. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007;23:2227–2234. doi: 10.1185/030079907X219634.
150. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med. Princ. Pract.* 2019;27:501–507. doi: 10.1159/000493390.
151. Da Silva J.C., Mariz H.A., da Rocha Júnior L.F., de Oliveira P.S.S., Dantas A.T., Duarte A.L.B.P., da Pitta I.R., Galdino S.L., da Pitta M.G.R. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics.* 2013;68:766–771. doi: 10.6061/clinics/2013(06)07.

152. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1–15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
153. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1–15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
154. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1–15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
155. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St. Clair E.W., Arayssi T., Carandang K., Deane K.D., Genovese M., Huston K.K., Kerr G., et al. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73:924–939. doi: 10.1002/acr.24596.
156. Van Vollenhoven R.F. New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2016;45:179–192. doi: 10.1016/j.lpm.2016.05.004.
157. Fassmer A.M., Garbe E., Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2016;4:e00254. doi: 10.1002/prp2.254.
158. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275–2285. doi: 10.1001/jama.295.19.2275.
159. Sartori N.S., Picon P., Papke A., Neyeloff J.L., da Silva Chakr R.M. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PLoS ONE.* 2019;14:e0224963. doi: 10.1371/journal.pone.0224963.
160. Huizinga T.W.J., Torii Y., Muniz R. Adalimumab biosimilars in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review of the evidence for biosimilarity. *Rheumatol. Ther.* 2021;8:41–61. doi: 10.1007/s40744-020-00259-8.
161. Zhao S., Mysler E., Moots R. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10:433–445. doi: 10.2217/imt-2017-0155.
162. Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V., Malaise M., Dougados M., Wajdula J. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:1578–1584. doi: 10.1136/ard.2005.038349.

163. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A., Suarez-Almazor M.E., Buchbinder R., Lopez-Olivo M.A., Ghogomu E.T., Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview. *Can. Med. Assoc. J.* 2009;181:787–796. doi: 10.1503/cmaj.091391.
164. Jørgensen T., Turesson C., Kapetanovic M., Englund M., Turkiewicz A., Christensen R., Bliddal H., Geborek P., Kristensen L. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS ONE.* 2017;12:e0169946. doi: 10.1371/journal.pone.0169946.
165. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1–15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
166. Umeda M., Koga T., Ichinose K., Takatani A., Igawa T., Shimizu T., Fukui S., Nishino A., Horai Y., Hirai Y., et al. Efficacy of infliximab as a switched biologic in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice. *Immunol. Med.* 2018;41:181–186. doi: 10.1080/25785826.2018.1542942.
167. Bonek K., Roszkowski L., Massalska M., Maslinski W., Ciechomska M. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the context of biosimilars, genetics, epigenetics and COVID-19 treatment. *Cells.* 2021;10:323. doi: 10.3390/cells10020323.
168. Mariette X., Förger F., Abraham B., Flynn A.D., Moltó A., Flipo R.-M., van Tubergen A., Shaughnessy L., Simpson J., Teil M., et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:228–233. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196.
169. Schiff M., Keiserman M., Coddling C., Songcharoen S., Berman A., Nayiager S., Saldate C., Li T., Aranda R., Becker J.-C., et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:1096–1103. doi: 10.1136/ard.2007.080002.
170. De Garmay S., Bagheri H., Despas F., Rousseau V., Montastruc F. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: A world observational post-marketing study. *Rheumatology.* 2020;59:2360–2367. doi: 10.1093/rheumatology/kez604.
171. Burmester G.R., Choy E., Kivitz A., Ogata A., Bao M., Nomura A., Lacey S., Pei J., Reiss W., Pethoe-Schramm A., et al. Low immunogenicity of

- tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1078–1085. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210297.
172. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., Dikranian A., Alten R., Pavelka K., Klearman M., Musselman D., Agarwal S., Green J., et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
 173. Bonek K., Roszkowski L., Massalska M., Maslinski W., Ciechomska M. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the context of biosimilars, genetics, epigenetics and COVID-19 treatment. *Cells.* 2021;10:323. doi: 10.3390/cells10020323.
 174. Wendler J., Burmester G.R., Sørensen H., Krause A., Richter C., Tony H.P., Rubbert-Roth A., Bartz-Bazzanella P., Wassenberg S., Haug-Rost I., et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): Six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16:1–9. doi: 10.1186/ar4521.
 175. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:25–32. doi: 10.1136/ard.2007.083188.
 176. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2016;32:29–33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
 177. Angelini J., Talotta R., Roncato R., Fornasier G., Barbiero G., Cin L.D., Brancati S., Scaglione F. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules.* 2020;10:1002. doi: 10.3390/biom10071002.
 178. Kremer J.M., Emery P., Camp H.S., Friedman A., Wang L., Othman A.A., Khan N., Pangan A.L., Jungerwirth S., Keystone E.C. A Phase IIb Study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2867–2877. doi: 10.1002/art.39801.
 179. Wang F., Sun L., Wang S., Davis J.M., Matteson E.L., Murad M.H., Luo F., Vassallo R. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95:1404–1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039.
 180. Wang F., Sun L., Wang S., Davis J.M., Matteson E.L., Murad M.H., Luo F., Vassallo R. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib

- for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95:1404–1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039.
181. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St. Clair E.W., Arayssi T., Carandang K., Deane K.D., Genovese M., Huston K.K., Kerr G., et al. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73:924–939. doi: 10.1002/acr.24596.
 182. Reddy V., Cohen S. Role of Janus Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33:300–306. doi: 10.1097/BOR.0000000000000792.
 183. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:34–42. doi: 10.1093/rheumatology/key287.
 184. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K., Mojcik C., DeMasi R., Strengholt S., Kwok K., et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: Final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:1–18. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
 185. Angelini J., Talotta R., Roncato R., Fornasier G., Barbiero G., Cin L.D., Brancati S., Scaglione F. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules.* 2020;10:1002. doi: 10.3390/biom10071002.
 186. Huang J., Fu X., Chen X., Li Z., Huang Y., Liang C. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:2716. doi: 10.3389/FIMMU.2021.686155.
 187. Cohen S., Curtis J.R., DeMasi R., Chen Y., Fan H., Soonasra A., Fleischmann R. Worldwide, 3-year, post-marketing surveillance experience with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2018;5:283–291. doi: 10.1007/s40744-018-0097-3.
 188. Xie W., Yang X., Huang H., Gao D., Ji L.L., Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020;50:930–937. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.007.
 189. U.S. National Library of Medicine Safety Study of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis. [(accessed on 15 October 2021)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/>
 190. Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S., Fallon L., Woolcott J., Yun H., Kremer J., Greenberg J., Malley W., Onofrei A., et al. Incidence of venous

and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:1400–1413. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216761.

191. Pfizer XELJANZ 5 mg Film-Coated Tablets—Summary of Product Characteristics. [(accessed on 15 October 2021)]. Available online:
192. U.S. National Library of Medicine A Study of Baricitinib in Participants with Rheumatoid Arthritis (RA-BRANCH) [(accessed on 15 October 2021)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
193. U.S. National Library of Medicine A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants with Rheumatoid Arthritis (RA-BRIDGE) [(accessed on 15 October 2021)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
194. U.S. National Library of Medicine A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (CLOSEUP) [(accessed on 15 October 2021)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/>
195. U.S. National Library of Medicine A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. [(accessed on 15 October 2021)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
196. Perrot L., Hemon M., Busnel J.-M., Muis-Pistor O., Picard C., Zandotti C., Pham T., Roudier J., Desplat-Jego S., Balandraud N. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:6–8. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30396-9.
197. Elemam N.M., Maghazachi A.A., Hannawi S. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Mutual outburst cytokines and remedies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2021;37:1–10. doi: 10.1080/03007995.2021.1906637.
198. Favalli E.G., Maioli G., Biggioggero M., Caporali R. Clinical management of patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021;17:561–571. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908887.
199. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
200. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., Burmester G.R., Emery P., Firestein G.S., Kavanaugh A., McInnes I.B., Solomon D.H., Strand V., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:1–23. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.

201. Huang J., Fu X., Chen X., Li Z., Huang Y., Liang C. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:2716. doi: 10.3389/FIMMU.2021.686155.
202. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells.* 2020;9:880. doi: 10.3390/cells9040880.
203. Köhler B.M., Günther J., Kaudewitz D., Lorenz H.M. Current therapeutic options in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 2019;8:938. doi: 10.3390/jcm8070938.