

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

ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIKLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN GERİYE
YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMED CİHAD GENÇ

NİSAN-2020

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

**ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIKLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN GERİYE
YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMED CİHAD GENÇ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. EMEL GÖNÜLLÜ

NİSAN 2020

TEZ ONAYI

“Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Klinik Özelliklerinin Geriye Yönelik Değerlendirilmesi” isimli tıpta uzmanlık tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 02/10/2019 tarih ve 71522473/050.01.04/95 sayılı oturumda görüşülmüş ve etik kurallara uygun görülmüştür.



BEYAN

Bu uzmanlık tezi T. C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alınarak hazırlanmıştır (Tarih: 02/10/2019, Sayı: 71522473/050.01.04/95). Bu tezin şahsi çalışmam olduğunu, bu çalışmanın planlamasından yazımına kadar hiçbir bölümünde etik harici davranışımın olmadığını, bütün bilgileri etik ve akademik kurallar içinde elde ettiğimi, bu çalışmayla çıkarılmayan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada yazarak belirttiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında telif ve patent haklarını ihlal edici hiçbir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 17/04/2019

Ahmed Cihad GENÇ

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteği veren, tez yazım sürecinde gösterdiği ilgi ve sabırdan dolayı pek muhterem, saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Emel Gönüllü'ye

İç hastalıkları ihtisasım boyunca ve tezimi yazarken yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Yasemin Gündüz ve Doç. Dr. Yusuf Aydemir'e

İç hastalıkları anabilim dalında uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımızda olduğunu hissettirip tecrübeleri ve yardımlarıyla bize yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali Tamer, Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan, Prof. Dr. Hakan Cinemre, Prof. Dr. Aydın Şeref Köksal, Prof. Dr. Savaş Sipahi, Doç. Dr. Hamad Dheir, Doç. Dr. Ceyhun Varım, Doç. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu, Doç. Dr. İlhan Hacıbekiroğlu, Doç. Dr. Cemil Bilir, Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler, Doç. Dr. Selçuk Yaylacı, Doç. Dr. Tezcan Kaya ve Doç. Dr. Ahmet Nalbant'a

Bu bilimsel ve keyifli kliniğe beraber başladığım sevgili arkadaşlarım Dr. Didar Şenocak, Dr. Kubilay İşsever, Dr. İlhan Yıldırım, Dr. Deniz Çekiç ve dayanışma içinde çalışmakta olduğum arkadaşlarıma,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin değerli uzman, hemşire, personel ve özellikle tezimi yazarken desteklerini hiç esirgemeyen sekreter arkadaşlarıma,

İyi bir hekim olarak yetişmem için hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen anne, baba, yaşam koçum Nursefa ablam, kardeşlerim ve eşimin ailesine,

Mesai arkadaşım, kıdemlim, aynı zamanda mutluluk kaynağım olan biricik eşim, bir de tezimi yazarken hep uslu duran kızım Zeynep'in annesi Fevziye GENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit ve tanımlaması.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Çevresel Faktörler	4
2.1.5. Genetik Faktörler	4
2.1.6. Enfeksiyonlar	5
2.2. Patogenez	5
2.3. Laboratuvar	7
2.4. Tanı	8
2.5. Klinik Özellikler	10
2.5.1. Eklem Bulguları	10
2.5.2. Eklem Dışı Bulgular.....	11
2.6. Romatoid Artritin Akciğer Hastalığı	12
2.6.1. Plevral Efüzyon.....	13
2.6.2. Romatoid Nodül.....	13
2.6.3. İlaça Bağlı Akciğer Tutulumu.....	13
2.6.4. Romatoid Artritin İntersitisyel Akciğer Tutulumu	13
2.6.4.1. Klinik	14
2.6.4.2. Fenotipler	14
2.6.4.3. Tanı	17
2.6.4.4. Tedavi	18
2.7. Romatoid Artritin Tedavisi	19
2.7.1. Önleyici ve Nonfarmakolojik tedavi:.....	19
2.7.2. Farmakolojik Tedavi	19
2.7.2.1. Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD).....	19
2.7.2.2. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (bDMARD)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	52
KAYNAKÇA.....	54

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneđi
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikoru
BOOP	: Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
CI	: Güven aralığı
CRP	: C-reaktif protein
CTLA	: Sitotoksik T lenfosit Antijeni
DAS28	: Hastalık Aktivite İndeksi
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Savaş Derneđi
FEV1	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm 1. Saniye
FEV1/FVC	: Zorlu Ekspiratuvar Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HAQ	: Health Assessment Questionnaire (Hastalık Deđerlendirme Anketi)
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Ig,G,M	: İmmunoglobulin G, M
IL	: İnterlökin
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsophalangeal
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
PİF	: Proksimal İnterfalangeal
RA	: Romatoid artrit

RF	: Romatoid faktör
SFT	: Spirometrik Fonksiyon Testi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UIP	: Usual(olağan) İnterstisyel Pnömoni
VAS	: Vizüel Analog Skala
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	NSİP ve UİP'nin radyografik ve histopatolojik görünümleri.....	16
Şekil 4.1.	UİP, buzlu cam, interlobüler septal kalınlaşmalar, COVID-19 ile karışabilir.....	35
Şekil 4.2.	NSİP, subplevral kalınlaşma, buzlu cam.....	36
Şekil 4.3.	Romatoid Artrit'in nodüler tutulumu	37
Şekil 4.4.	UİP, interlobüler septal kalınlaşmalar, buzlu cam alanları, yer yer bal peteği	38
Şekil 4.5.	UİP, interlobüler septal kalınlaşmalar, buzlu cam alanları	39



TABLolar

Tablo 2.1.	2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA sınıflandırması.....	9
Tablo 4.1.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların demografik verileri ve karşılaştırılmaları.....	26
Tablo 4.2.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların komorbiditeleri ve karşılaştırılmaları.....	27
Tablo 4.3.	Tüm hastaların, RA-İAH olmayan ve olan hastaların RA tedavisi için kullanmakta olduğu ilaçlar ve gruplar arasında farkın karşılaştırılması	28
Tablo 4.4.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların anamnez ve fizik muayenesinde DAS28'e göre aktif hastalıklarının olup olmadığı, selofan ral duyulup duyulmadığı ve karşılaştırılmaları.....	29
Tablo 4.5.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreleri ve karşılaştırılmaları	30
Tablo 4.6.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların tam kan tetkik parametreleri ve karşılaştırılmaları.....	31
Tablo 4.7.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların otoimmün hastalıklarla ve RA ile ilişkili parametreler ve karşılaştırılmaları.....	32
Tablo 4.8.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların hematüri-proteinüri gelişip gelişmediği ve karşılaştırılmaları.....	33
Tablo 4.9.	Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların DLCO-SFT parametreleri ve karşılaştırılmaları.....	34
Tablo 4.10.	Selofan ral varlığının RA-İAH açısından riski.....	34

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Romatoid Artrit (RA) en sık görülen inflamatuvar artrit olup ülkemizdeki prevalansı % 0,2-1'dir. RA tanılı hastaların yaklaşık % 10-40'ında RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RA-İAH) görülmektedir. RA-İAH mortaliteyi olumsuz etkileyen bir faktör olup hastalığın gelişimi sinsi olabilmektedir. RA-İAH takip ve tedavisinde kanıta dayalı, genel kabul görmüş öneriler ve algoritmalar tam olarak bulunmamaktadır. Biz de kliniğimizde RA-İAH yönünden değerlendirilmiş hastaların klinik özelliklerini ve tedavide uyguladığımız yöntemleri geriye yönelik değerlendirmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji Polikliniğine Eylül 2018- Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, göğüs hastalıkları uzmanı veya radyolog tarafından RA-İAH açısından değerlendirilmiş 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı çalışmadaki RA-İAH grubundaki hasta sayısı az olduğundan bu grupta non-parametrik testler kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılırken kategorik değişkenler için Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için median değerler [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler için sayı (%) ile ifade edilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 programı kullanılmıştır.

BULGULAR: 87 hastanın 4'ü kadın, 4'ü erkek cinsiyet olmak üzere 8'inde RA-İAH tespit edildi. 2'si nonspesifik interstisyel pnömoni, 5'i olağan interstisyel pnömoni, 1'i RA'ya bağlı nodül ile uyumluydu. Selofan ral varlığında RA-İAH rastlanma ihtimali 6,9 kat (%95 CI: 1,485-32,07) yüksek bulundu ($p=0,021$). İAH olan grupta rezidüel volüm ($p=0,018$), total kapasite ($p=0,019$), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ($p=0,063$) diğer gruba göre daha düşük bulundu. İAH tanısı alan 8 hastadan 5'i İAH tanısı almadan önce metotreksat kullanmıştı. 3 hastada metotreksat kesilip rituksimab, 1 hastada leflunomid kesilip rituksimab, 1 hastada azatioprin kesilip rituksimab başlandı. 1 hasta oral metotreksat alırken kliniği stabil kabul edilip subkutan metotreksata geçildi.

SONUÇ: Mortaliteyi artıran ve sinsi başlangıçlı olabilen RA-İAH tanısında geç kalınmaması için RA hastalarında selofan ral varlığı, anti-CCP, romatoid faktör pozitifliği, sigara içiciliği, erkek cinsiyet ve yaşlı olmak gibi risk faktörleri varsa, yılda bir kez karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, spirometrik fonksiyon testleri ile takip edilmeli, gerekiyorsa yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi gibi ileri tetkikler istenmelidir. RA tedavisinde sık kullanılan metotreksatın RA-İAH ile ilişkisi tartışmalıdır. Klinisyenin hastanın kliniği ve hikayesine göre tedaviyi düzenlemesi gerekir. Rituksimab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH için başarılı bulunmuştur. RA-İAH tedavisinde genel kabul görmüş bir seçenek için daha fazla sayıda randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Metotreksat, Rituksimab, Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, DLCO-SFT

SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM: Rheumatoid Arthritis (RA) is the most common inflammatory arthritis in Turkey, with a prevalence of 0.2-1%. Approximately 10-40% of patients diagnosed with RA have RA related interstitial lung disease(RA-ILD). RA-ILD is a factor that negatively affects mortality and the development of this disease can be insidious. Generally accepted evidence-based recommendations and algorithms are not fully available for the follow-up and treatment of RA-ILD Therefore, we wanted to retrospectively review the clinical features of patients evaluated for RA-ILD and the methods used in our treatment.

MATERIALS AND METHODS: This study included 87 patients who were admitted to Sakarya University Training and Research Hospital Internal Medicine Department, Rheumatology Clinic and evaluated by a pulmonologist or radiologist in terms of RA-ILD between September 2018 and August 2019. In this retrospective, cross-sectional, descriptive study, the non-parametric tests were used since the number of patients in the RA-ILD group was low. While Mann Whitney U test was used for numerical variables, Fisher's exact chi-square test was used for categorical variables. Numerical variables were presented as median values [width between quarters] and categorical variables were presented as frequency (% percentage). A P - value <0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using IBM SPSS 23 statistical software.

RESULTS: Out of 87 patients the 8 of them (while 4 being female and 4 being male) were confirmed with RA-ILD. Of these patients, 2 were compatible with nonspecific interstitial pneumonia, 5 with regular interstitial pneumonia and 1 with RA-related nodule.

In the presence of cellophane ral, the probability of RA-ILD was found to be 6.9 times higher (95% CI: 1.485-32.07) (p = 0.021). Residual volume (p = 0.018), total capacity (p = 0.019), and carbon monoxide diffusion capacity (p = 0.063) were found to be lower in the group with ILD compared to the other group. 5 of 8 patients diagnosed with RA-ILD used methotrexate before being diagnosed. In 3 of them, methotrexate was stopped and rituximab was started, in one patient, leflunomide was stopped and rituximab was started, in one patient, azathioprine was stopped and rituximab was

started. While 1 patient was taking oral methotrexate, his clinic was considered stable and the subcutaneous methotrexate was started.

CONCLUSION: In order to not to be late in the diagnosis of RA-ILD, which increases mortality and may be insidious, RA patients should be checked once a year with carbon monoxide diffusion capacity and spirometric function tests especially if there are existence of risk factors such as presence of cellophane ral, anti-CCP, rheumatoid factor positivity, smoking, male sex and being elderly. If necessary, further investigations such as high resolution computed tomography should be requested. The relationship of methotrexate, which is frequently used in RA, with RA-ILD is controversial. The clinician should adjust the treatment according to the patient's clinic and medical history. Rituximab therapy has been found to be successful for severe refractory RA-ILD in small case series. More randomized and controlled studies are needed for a generally accepted option in the treatment of RA-ILD.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Interstitial Lung Disease, Methotrexate, Rituximab, High Resolution Computer Tomography, DLCO-SFT

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) En sık görülen inflamatuvar artrit olup prevalansı %0,2-1 dır. Erkeklerdeki insidansı 12-70/100 1000, kadınlardaki ise 25-130/100000 olup erkek kadın oranı bire 3'tür(Solomon *et al.*, 2013). Eklem tutulumu en bilineni olmasına rağmen, RA birçok eklem dışı tezahürü olan sistemik bir hastalıktır(Zou *et al.*, 2012). Romatoid artritte eklem tutulumlarına ek olarak cilt tutulumu, göz tutulumu, kalp tutulumu, nörolojik tutulum, vasküler tutulum, renal tutulum, kas-iskelet tutulumu, akciğer tutulumu gibi ekstraartiküler tutulumlar da eşlik edebilir (Perez *et al.*, 1991).

Ekstraartiküler tutulum örneklerinden en önemlilerinden biri romatoid artrit tanılı hastaların yaklaşık % 10-40'ında görülen interstisyel akciğer hastalığıdır (Perez *et al.*, 1991; Hyldgaard *et al.*, 2019). Romatoid artritte interstisyel akciğer hastalığını önemli kılan sebep mortalite ile ilişkili olmasıdır. İAH varlığı, prognostik etkilere sahiptir, çünkü İAH olan RA hastaları, İAH olmayanlara kıyasla üç kat daha fazla ölüm riskine sahiptir(Olson *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2012).

Yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, genetik yatkınlık, hastalığın şiddeti, romatoid artrit interstisyel akciğer hastalığı için risk faktörlerindedir(Hyldgaard *et al.*, 2017).

Romatoid artritte interstisyel akciğer hastalığının teşhisindeki en spesifik invaziv olmayan yöntem toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir (YÇBT)(Perez *et al.*, 1991). Karbonmonoksit difüzyon ölçümü (DLCO) ile birlikte Solunum fonksiyon testi (SFT) küçük havayolu tutulumu bulguları ile İAH göstermede YÇBT ile birlikte yardımcıdır. Organize Pnömoni (OP), usual interstisyel pnömoni (UİP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) patenlerini YÇBT bize gösterebilmektedir. RA ya bağlı en sık İAH tipi UİP paternidir(Cortet *et al.*, 1997).

RA-İAH takip ve tedavisinde kanıta dayalı, genel kabul görmüş öneriler ve algoritmalar tam olarak bulunmamaktadır. Bu konuda daha çok çalışma ve veriye

ihtiyaç bulunmaktadır. RA-İAH tanısını laboratuvar parametreleri, YÇBT ve histopatolojik yöntemlerle koymak zorluklara neden olabilmektedir(Paulin *et al.*, 2017).

Biz bu tez çalışmasında RA-İAH'ı değerlendirmek ve tedavi etmek için kanıta dayalı öneriler ve algoritmalar yeterince bulunmadığını göz önüne alıp, son bir yıl içinde kliniğimize başvuran, RA-İAH yönünden değerlendirilmiş hastaların klinik özelliklerini ve tedavide uyguladığımız yöntemleri geriye yönelik değerlendirmek istedik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit ve tanımlaması

RA'nın ilk açıklaması 1800 yılında Augustin Jacob Landre-Beauvais tarafından yapılmıştır. O dönemde gut, osteoartrit gibi artritler bilindiğinden, RA'lı hastaları primer astenik gut olarak açıkladı. Ancak Alfred Garrod gut hastalarında ürik asit seviyesinin artmış olduğunu gözlemlemiş ve RA'nın guttan farklı bir hastalık olduğuna kanaat getirmiştir. 1890'da Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod "Romatizma ve Romatoid Artrit Üzerine Bir İnceleme" kitabında Landre-Beauvais tarafından tanımlanan artrite ilk kez Romatoid Artrit demiştir(Entezami *et al.*, 2011; Paulin *et al.*, 2017).

2.1.1. Tanım

RA çevre ve genetiğin etkilediği, toplumda en sık görülen, kronik, eroziv, otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrittir(Brown, 2007). Erken tanı konulup tedavi edilmez veya tedaviye yeterli yanıt alınamaz ise daha çok küçük eklemler olmak üzere birçok eklemdede deforme ve harabiyete yol açabilir, fiziksel işlev kaybına, ekstraartikuler bulgular nedeniyle farklı komorbiditelere ve ayrıca yaşam süresinde azalmaya neden olabilir(Semble, 1995).

2.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit toplumda en sık görülen kronik otoimmün ve inflamatuvar bir poliartrittir. RA insidansı yılda 40/100.000 dir. Prevalansı yaklaşık %1 dir(Peschken and Esdaile, 1999). Ancak farklı etnik gruplarda, Farklı coğrafi bölgelerde hatta aynı popülasyonda farklı zamanlarda dahi romatoid artrit prevalansı değişiklik gösterir. 2001-2002 yılları arasında İzmir'de yapılan bir çalışmada romatoid artrit yaşam boyu kümülatif prevalansı %0,49 (0,77 kadın, 0,15 erkek) saptanmıştır. Çalışmanın

yapıldığı dönemdeki Türkiye nüfusuna göre düzeltildiğinde hastalığın prevalansı % 0,36 olarak hesaplanmıştır(Akar *et al.*, 2004). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür ve en çok 35-45 yaş kadınlarda görülür(Spector, 1990). RA herhangi bir dekatta ortaya çıkabilmekte birlikte 50-75 yaşlarında artış gösterir. Prevalansı 65 Yaş üstü kadınlarda % 5'e kadar varabilir(Spector, 1990; Sullivan *et al.*, 2010).

2.1.3. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler çevresel faktörler cinsiyet endokrin faktörler enfeksiyonlar gibi immün uyarıcı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(Spector, 1990).

2.1.4. Çevresel Faktörler

Obezite, kahve kullanımı, diyet tipi, oral kontraseptif kullanımı, sigara içiciliği gibi çevresel faktörlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür(Silman and Hochberg, 2009).

Sigara içiciliği romatoid artrit için kuvvetli bir risk faktörüdür(Liao, Alfredsson and Karlson, 2009). Sigara içiciliği romatoid artrit gelişimindeki önemli risk faktörleri arasında uzun zamandır gösterilmiştir. Son yıllarda anlaşılmıştır ki sigara içiciliği sadece anti-CCP pozitif hastalar için geçerli olup anti-CCP negatif hastalıkla ilişkisi yoktur. Yani sigara içiciliği sadece paylaşılan epitop pozitif hastalarda bir risk faktörü gibi görünmektedir. İki kopya HLA-DRB1 ortak epitop sahibi olma ve sigara kullanımı ile anti-CCP pozitif hastalarda RA gelişme ihtimalinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Silika ve benzeri bronşial hasar yaratacak faktörlere maruziyetle birlikte HLA DR4 aleli olan kişilerde RA riski artmış bulunmuştur(Liao, Alfredsson and Karlson, 2009; McInnes and Schett, 2011). Bir paket/gün 20 yıl boyunca sigara kullanan kadınlarda romatoid artrit gelişme riskinin 1.4 kat daha fazla artmış olduğu retrospektif kohort çalışması ile gösterilmiştir(Karlson *et al.*, 1999).

2.1.5. Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişiminde genetik faktörlerin neredeyse %50 sorumlu olduğu düşünülmektedir(Scott, Wolfe and Huizinga, 2010). Romatoid artrit tanılı hastaların 1. derece yakınlarında romatoid artrit olma ihtimali tahmin edilenden daha çoktur.

Romatoid artrit tanılı hastaların kardeşlerinde romatoid artrit oluşma olasılığı normal topluma göre 2-4 kat daha fazla gözlemlenmiştir(Silman and Pearson, 2002). Bu genetik faktörlerin %30-50'sinden İnsan Lökosit Antijeni KlassII molekülü sorumlu tutulur ve HLA DRB1 tarafından kodlanan ortak epitop en önemlisi olup bu ortak epitopun genetik yatkınlığa sebep olduğu düşünülmektedir(Deighton and Criswell, 2006). Bir başka önemli genetik faktör ise t hücre sinyalizasyonunda görev alan PTPN22 genidir. Bu genin varyant allellerinin RA gelişme ihtimalini artırdığını gözlemlenmiştir(Silman and Pearson, 2002).

2.1.6. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların moleküler benzerlik ile otoimmünite gelişimine sebep olarak RA gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir(Hoovestol and Mikuls, 2011). Parvovirüs, kızamıkçık, EbsteiN-Bar virüs gibi virüsler, Escherichia coli, mikoplazma, mikobakterium gibi bakteriler RA gelişiminde yer alan enfeksiyon kaynaklardan gösterilmiştir(Pacheco and Fuzii, 2019).

2.2. Patogenez

Sitrülinasyon, RA'nın gelişimi için çok önemli bir olaydır. Argininin, genetiği önceden belirlenmiş bireylerden oluşan bir grupta immünojenik sonuçlanan bir amino asit olan sitriline dönüştürülmesinden oluşur(Scally *et al.*, 2013). Bu bireylerin “paylaşılan epitoplar” adı verilen ve insanlara sitriline edilmiş peptidleri bağlama ve sunma eğilimi arttıran belirli HLA'larla ilişkili olduğu gösterilmiştir(Klareskog *et al.*, 2006). Antijen sunumu gerçekleştiğinde, sitrülinlenmiş peptidlere karşı hem humoral hem de hücrel bağışıklık tepkileri sinovyal dokuda gelişir. İnterlökin (IL) IL1, IL6, tümör nekroz faktörü (TNF) alfa, IL17 ve B lenfosit stimülatörü konsantrasyonlarındaki artış, diğer hümmoral mediatörler arasında T hücrelerinin çoğalmasına ve T yardımcı hücrelerine farklılaşmasına yol açar(McInnes and Schett, 2011). Sonuç olarak, B-lenfositler romatoid faktör, anti-CCP gibi antikorlar üretir. Makrofajlar ve nötrofiller prostaglandinler, proteazlar, reaktif oksijen ara maddeleri gibi enflamatuar mediatörlerini serbest bırakır, inflamatuvar kaskat başlayarak doku yaralanması gerçekleşir(McInnes and Schett, 2011; Choulaki *et al.*, 2015).

Sonuç olarak, hem adaptif hem de doğal immün sistem hücreleri, bu sürece katılarak özellikle sinovyal doku hasarında kilit bir rol oynar(Yang and Chiang, 2015).

RA daki akciğer ve eklem tutulumunun eşlik ettiğini açıklamaya çalışan bazı hipotezler vardır. Francisco Paulin ve arkadaşları RA'da interstisyel akciğer hastalığına sebep olan iki yol olduğunu öne sürmüştür(Paulin *et al.*, 2017).

İlk yolağa kısaca 'eklemlerden akciğerlere' denilebilir. Süreç RA'lı bir hastanın sinovyal dokusunda başlar. Bu hipoteze göre eklem deformitesi olan RA hastalarının bir kısmı da akciğer parankimi içerisinde sitrülünlenmiş peptitler üretir. Sonuç olarak, anti-CCP'ler sitrülünlenmiş peptidleri tanıyarak immün cevap akciğere yönelir ve interstisyel akciğer hasarı gelişir(Paulin *et al.*, 2015).

Akciğer interstitiumunda T ve B-hücresi sızmalarını gösteren bir başlangıç enflamatuvar evresi vardır. Bu daha sonra IL13 gibi sitokinlerin ve tümör büyüme faktörü (TGF) -B ile fibroblastın miyofibroblastlara dönüşümünü sebep olan bir onarım aşamasına yol açar. Bu durum interstisyel fibrozisteki ana aktördür(Paulin *et al.*, 2015).

İkinci yolağa kısaca 'akciğerlerden eklemlere' denir. Süreç, özellikle RA-İAH'lı bir bireyin akciğer parankimi, özellikle de idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) benzeri bir mekanizma ile başlar. Mevcut IPF yaklaşımına göre, genetik yatkınlığı olan ve mekanik strese maruz kalan yaşlı alveoler epitel hücreleri, büyüme faktörleri (TGF-B), kemokinler (CXCL12), matris metalloproteinazlar (MMP) dahil olmak üzere çeşitli maddeleri salgılama kabiliyeti kazanmaktadır. Buna karşılık, bu maddeler, fibroblastın, hücre dışı matris bileşenlerini biriktiren ve doku fibrozisine yol açan myofibroblasta dönüşümünü sağlar. IPF'li hastaların akciğer parankiminde sitrülüne peptidler olduğunun gösterilmesi bu hipotezi destekler(Bongartz *et al.*, 2007). Bu nedenle, paylaşılan epitoplara gibi genetik yatkınlığa sahip olanlarda, sitrülünlenmiş peptidlere karşı bir immün tepkisi gelişir(Paulin *et al.*, 2015).

Son olarak, anti-CCP'ler akciğerde sentezlenir ve sitrülünlenmiş peptidler ile işaretlenmiş akciğer interstitiumu ve synovium dokuları immün sistem tarafından hedef haline getirilir. Bu mekanizma muhtemelen RA-UIP modelini tarif eder. Ayrıca

RA-İAH'ın UIP modelinin neden bazı durumlarda inflamatuvar infiltrasyon seyrettiğini de açıklar(Wuyts *et al.*, 2014).

'Eklemlerden akciğerlere' denilen yani ilk yolak, fibrotik sürecin inflamatuvar bir sonucudur. Ancak 'akciğerlerden eklemlere' olarak adlandırdığımız ikinci yolakta hem fibrotik hem de inflamatuvar süreçler beraber seyreder. Bu "iki yol hipotezi" RA-İAH ile ilgili tüm sorunu açıklayabilse de, kesin olarak kanıtlanamamış olup daha fazla çalışma ve araştırmalarla gösterilmesi gerekmektedir(Paulin *et al.*, 2017).

2.3. Laboratuvar

C-Reaktif Protein: C-Reaktif Protein (CRP), RA hastalık aktivitesinde objektif bir ölçü olarak görülmektedir. RA'da radyolojik hasar, RF ve tedaviden bağımsız olarak, eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliği ile korelasyonu gösterilmiştir(Elewaut, 2005).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hastalık şiddeti ve aktivitesi ile ilişkili olup tedaviye yanıtta da kullanılır(Elewaut, 2005).

Romatoid Faktör: Romatoid faktör (RF) immunoglobulin G'nin (IgG) Fc kısmına karşı gelişen antikordur. Tüm RA hastalarında bulunmaz, RA hastalarının %75'inde bulunur. RF ve anti-CCP tanı kriterleri arasında da vardır(Aletaha *et al.*, 2010). RA tanısı için sensitivitesi %68-81, spesifitesi %60-85 civarındadır. RF sadece RA'da değil diğer konnektif bağ dokusu hastalıklarında, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, mikst esansiyel kriyoglobulinemide de artmış saptanabilir(Bas *et al.*, 2002).

RF sadece RA tanısında kullanılmaz, ayrıca eklem erozyonlarının şiddeti açısından prognostiktir, seronegatif RA eklem tutulumu açısından daha agresif seyreder ve seronegatif RA'ya göre ekstraartiküler bulgular daha sık görülür. Vaskülit ve romatoid nodül neredeyse sadece seronegatif hastalarda görülür(Vries-Bouwstra *et al.*, 2008).

Anti Sitrüline Protein Antikor: Belirli bir proteindeki argininin peptid arjinin deaminaz adlı enzimle post-translasyonel modifiye edilmesi işlemine denir. RA'da anti-CCP'nin duyarlılığı %50-75 civarındayken özgüllüğü ise %90'a kadar çıkmaktadır. RF'de olduğu gibi, anti-CCP, RA semptomları ortaya çıkmadan önce

pozitif saptanabilir. RA için anti-CCP, RF'den daha spesifik olsa da; birçok otoimmün hastalıkta, tüberkülozda bazen de kronik akciğer hastalıklarında pozitif saptanabilir(Fabien *et al.*, 2008).

Eklemler Sıvısı: Aktif haftalık olduğunda sinovyal sıvı artar. Hafif bulanık, açık sarı, viskozitesi azalmış ve eksuda özelliğindedir. Lökosit sayısı 5.000-50.000 mm³ arasında ve büyük çoğunluğu nötrofillerden oluşur. Glikoz seviyesi genellikle eş zamanlı seruma göre daha azdır. Tedaviye dirençli durumlarda kültür alınması gerekebilir(El-Gabalawy, 2017).

2.4. Tanı

Eklemlerle ilgili bulgular ağrı, şişlik ve tutukluktur; kızarıklık ve ısı artışı nispeten daha az görülür. Periferik küçük eklemlerin tutulması ve 30 dakikadan fazla sabah tutukluğunun olması önemlidir. Kilo kaybı, subfebril ateş, güçsüzlük gibi semptomlar ve ekstraartiküler bulgular eşlik edebilir. Laboratuvarında romatoid faktör ve anti siklik peptid antikorları (anti-CCP) bakılır. RF ya da anti-CCP'den birinin pozitif olması RA için sensitiftir. İkisinin beraber pozitif olması RA için daha spesifiktir. Ancak hastaların yaklaşık %50 sinde bu testler başlangıçta negatif olabilir. RA için ESH ve CRP düzeylerinin yükselmesi tipiktir. Romatoid artrit ayırıcı tanısı ve takibinde tam kan sayımı, karaciğer ve fonksiyon testleri, ürik asit, tam idrar tahlili ve anti-nükleer antikor (ANA) titresi bakılmalıdır. Karakteristik eklem erozyonları tanıya yardımcı olabileceğinden el ve ayak radyografisi çekilebilir(Scott, Wolfe and Huizinga, 2010).

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA sınıflandırması

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	Puan
1 Tutulan eklem sayısı 1 büyük eklem 2-10 büyük eklem 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu -/+) 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu-/+) >10 eklem (en az 1 küçük eklem tutulumu gerekli)	0 1 2 3 5
2 Seroloji RF (-), Anti-CCP (-) RF düşük titrede (+) veya Anti-CCP düşük titrede (+) RF yüksek titrede (+) veya (+) Anti-CCP yüksek titrede	0 2 3
3 Akut faz reaktanları CRP normal ve ESH normal CRP yüksek ve ESH yüksek	0 1
4 Semptomların süresi 6 haftadan küçük 6 haftan büyük	0 1
-Büyük eklemler: omuzlar, kalçalar, dizler ve ayak bilekleridir. -Küçük eklemler: PİF, MKF, MTF, el bilekleri eklemlerdir. -Düşük pozitif değer, normal kabul edilen değerlerin üst sınırı ile 3 katı arasındaki değerlerdir. -Yüksek pozitif değer, normal değerlerin üst sınırına göre 3 kat daha fazla olan değerlerdir.	

Anti-CCP: Sitrüline peptitlere karşı antikorlar, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, RF: Romatoid faktör, Skor ≥ 6 RA için anlamlı kabul edilir.

Yukarıdaki tablo1’de görüldüğü gibi 2010 yılındaki sınıflandırma kriterlerine göre eklem bulgusu olmadan RA tanısı konulamaz(Aletaha *et al.*, 2010).

Romatoid artrit aktivasyonunun değerlendirilmesindeki parametreler;

- Hassas eklemlerin sayısı
- Şiş eklemlerin sayısı
- Akut Faz reaktanlarının değerlendirilmesi (ESH, CRP)
- VAS (Vizüel analog skala) Ağrı değerlendirmesi
- VAS Global (hastalık aktivitesinin Global değerlendirilmesi)
- VAS Doktor (doktorun hastalık aktivitesini Global değerlendirilmesi)
- HAQ (help assessment questionnaire) fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit diartrodial eklemlerin herhangi birini tutabilir ve tuttuğu ekleme göre bulgu verebilir. Örneğin ellerde kavrama gücünü etkileyebilir. En sık metakarpofalangeal(MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve metatarsfalangeal (MTF) eklemlerden başlayıp el bilekleri, dirsekler, diziler, kalçalar, ayak bilekleri ve omuzları tutabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde krikoaritenoid, sternoklavikular eklemler, temporomandibular eklemleri de tutulabilir. Vertebralarda ise servikal kısmı en çok da C1-C2 iyi tutar(Goldman and Schafer, 2015).

Sabah tutukluğu aktif romatoid artritli hastaların ortak bir özelliği olup ‘sabah uyandığında yataktan kalkarken zorlanmak ya da çok uzun bir süre aynı pozisyonda kaldıktan sonra eklemleri hareket ettirmede zorluk veya yavaşlık’ olarak tarif edilebilir(Lineker *et al.*, 1999).

Eller: Genellikle MKF ve PİF’de şişlikle başlayıp nadiren DİF’ler katılır. Bu eklemlerde hareket kısıtlılığı, dokunmakla hassasiyet, azalmış kavrama kuvveti, ısı artışı, şişlik görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülen deformasyonlara örnek olarak ulnar deviasyon, düğme iliği sublüksasyon, kuğu boynu verilebilir.

El Bileği: Elin küçük eklemlerinden sonra en çok üst ekstremiteler tutulur. Hastalığın erken evrelerinde el bileğinde ekstansiyon kısıtlılığı olurken ilerleyen dönemlerde medyan sinir basısı ile %1-5 oranında karpal tünel sendromuna neden olabilir.(Stothard, 2011)

Dirsek ve Omuz: Subkutan romatoid modüllerin en yaygın bölgesi dirseklerdir. Olekranon bursiti yaygındır. Dirsek sinoviti sonucu kompresyon gelişebilir ve 4-5. parmaklarda duyu kaybı oluşabilir(Goldman and Schafer, 2015).

Omuzlar el eklemlerine göre hastalığın daha ileri evresinde etkilenirler hastalığın 15 yılında %55 hastada radyolojik olarak eroziv eklem hastalığı ortaya çıkabilir. Humoral eklemin tutulumu hareket kısıtlılığına neden olan ‘donmuş omuz’a neden olur(Lehtinen *et al.*, 2000).

Ayak ve Ayak Bileği: MTF hemen hemen bütün RA hastalarında tutulur. Subluksasyon siktir. Ayak baş parmaklarında eroziv hasar sonucu laterale kayma görülür. İnversiyon ve eversiyon sırasında ağrı gelişir. Nervus tibialis posteriorun sıkışması sonucu tarsal tünel sendromuna bağlı baş parmakta parestezi olabilir(Hochberg *et al.*, 2014).

Diz ve Kalça: Patellanın etrafına kadar uzanan sinovyal kalınlaşma görülebilir. Diz tutulumunun ortak özelliğinden biri de effüzyondur. Fleksiyon hareketini kısıtlar. RA'lı hastalarda popliteal fossaya yerleşmiş Backer's kistleri palpasyonla tespit edilebilir(Maini, 2010).

2.5.2. Eklem Dışı Bulgular

RA hastalarının %40'ında eklem dışı bulgular vardır, bu oran RF ve anti-CCP pozitif olanlarda daha fazladır.

Cilt Tutulumu: Çoğunlukla RF pozitif hastalarda görülen, genel olarak RA'nın en sık gözlenen eklem dışı bulgusu olan romatoid nodül; RA hastalarının yaklaşık % 20-35'inde görülür. Bu nodüller ekstremitelerin ekstansör yüzelelerinde yani mekanik mazuriyetin fazla olduğu olekranon, proksimal ulna, oksiput üzeri, aksiyel çıkıntı üzerinde ve hatta tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Cilt ülserleri, splinter hemoraji, dijital gangren, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu nadir görülür(Hochberg *et al.*, 2014).

Göz Tutulumu: Sklerit ve episklerit hastaların %5'inde görülür ve keratokonjunktivitis sicca %10-20 haftada görünür(Elewaut, 2005).

Kardiyak Tutulum: Koroner arter hastalığı RA için tek başına bağımsız bir risk faktörü olup mortaliteyi artırdı gösterilmiştir. Ayrıca sistemik tutulumu olan RA hastalarında koroner arter hastalığı riskinin de artmış olduğu gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği ihtimali de RA hastalarında artmıştır(Kim, Liu and Solomon, 2014). Semptom gösteren perikardit olguların çoğunda RF pozitif saptanır. Tamponad bulgusu olmadan, asemptomatik seyredip ekokardiyografi ile perikardiyal efüzyon %30 oranında saptanabilir. RA tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlara bağlı miyopati gelişebilir. Ayrıca uzun süreli aktif RA ile takip edilen hastalarda

amiloidoz sıklığı artmıştır. Bu hastalar kalp yetmezliği açısından sorgulanmalıdır(Myasoedova and Gabriel, 2017).

Vasküler Tutulum: Romatoid vaskülit lokal ve sistemik tutulum şeklinde görülebilir. Kalp, akciğer, bağırsak ve diğer organlarla birlikte periferik sinirleri de içerebilen viseral arterit şeklinde görülebilir. Çoğunda romatoid nodül mevcuttur ve neredeyse hepsinde RF pozitifliği ile birlikte dir. RF negatif olanlarda romatoid vaskülit nadirdir. En sık görülen şekli %90 civarı ile cilt tutulumudur(Voskuyl *et al.*, 1996).

Böbrek Tutulumu: Hastalığın uzun sürmesi AA tipi amiloidoz gelişimine neden olarak renal yetmezliğe neden olabilir. Kreatin klirensi, tam idrar tetkiki ve renal biyopsi böbrek tutulumu hakkında bilgi verir. Proteinüri en sık saptanan bulgu olup albüminüri varlığı hastalığın aktivitesi ile korele bulunmuştur. NSAİİ'ler ve siklosiporin gibi RA tedavi sürecinde kullanılan bazı ilaçlar da renal yetmezliğe neden olabilir(Nakano *et al.*, 1998). Nadir olarak da mezangioproliferatif tipte fokal glomerülonefrit ile seyredebilir(Karie *et al.*, 2008).

Hematolojik Tutulum: RA hastalarında anemi yaygındır. Felty sendromundaki nötropeni tedavi gerektirebilirken eozinofili ve reaktif trombositoz tedavi gerektirmez. Tedavi sürecinde kullanılan ilaçlara bağlı tam kan tetkikinde sitopeniler görülebilir. Romatoid artritli hastaların çoğunda normositik hipokromik anemi görülür. Lenfoproliferatif hastalıkların sıklığı da artar(Panush, Franco and Schur, 1971). Uzun süreli aktif hastalık süreci geçiren hastalarda lenfoma riski artmıştır(Starkebaum, 2007).

Nörolojik Tutulum: RA hastalarında yaklaşık %70 civarında nöropati olduğu bildirilmiştir. Ancak semptom veren nöropati ise %20 civarındadır. En sık görülen nörolojik bulgu karpal tünel sendromudur. Atlantooksipital subluksasyon veya aksiyel subluksasyona bağlı tutulum RA'daki en sık merkezi sinir sistemi tutulumu şeklindedir(DeQuattro and Imboden, 2017).

2.6. Romatoid Artritin Akciğer Hastalığı

RA %10-50 arasında respiratuvar sistem hastalıklarına yol açabilmektedir. Respiratuvar sistem üzerinde görülebilecek patolojiler; plevral effüzyon,

enfeksiyonlar, hava yolu hastalıkları, romatoid nodüller, vaskülitler, Caplan sendromu, interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), organize pnömoni ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen akciğer toksisitesidir. Bununla beraber RA akciğerin tüm komponentlerini tutabilir.(Ha, Lee and Kang, 2018).

2.6.1. Plevral Efüzyon

Romatoid nodülü bulunan, erkek ve uzun süreli RA'sı olan hastalarda daha sık görülür. Otopsi serilerinde hastalık %73 hastada görülürken plevral efüzyon ise %21 hastada görülmüştür, ancak bunun sadece %5'inde radyolojik olarak plevral efüzyon saptanabilmiştir. Plevral efüzyon eksuda niteliğindedir. Plevral sıvının glukoz değeri genelde kan glukozunun yarısının altında, pH<7,30 ve LDL düzeyi yüksektir(Balbir-Gurman *et al.*, 2006).

2.6.2. Romatoid Nodül

Genelde subplevral yerleşimli, kendiliğinden girilebilen, prognozu iyi seyreden, RA'ya özgü bir akciğer tutulumudur. Nadiren de pnömotoraks, plevral efüzyon, hemoptizi, ampiyem ve enfeksiyona neden olabilen komplikasyonlar görülebilir(Massey, Darby and Edey, 2013).

2.6.3. İlaça Bağlı Akciğer Tutulumu

RA tedavisinde kullanılan NSAİİ, metotreksat, penisilamin, leflunomid ve bazı biyolojik ajanlar gibi birçok ilacın akciğer toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir. Özellikle metotreksata bağlı akciğer tutulumunun yüzde %3-18 civarında, 20 miligram/haftalık dozun altındaki dozlarda dahi görüldüğü bildirilmiştir(Alarcón *et al.*, 1997).

2.6.4. Romatoid Artritin İntersitisyel Akciğer Tutulumu

RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RA-İAH) prevalansı, kullanılan tarama testlerinin duyarlılığına bağlı olarak farklı serilerde % 10 ila 42 arasında değişmektedir(Zou *et al.*, 2012). Çoğu İAH hastası asemptomatiktir. Klinik bulgu veren RA-İAH yaklaşık %10 civarında görülür(Duarte, Porter and Leandro, 2019). Semptom verdikten sonra radyolojik bulguların saptandığı vakaların yaklaşık

%50'sinde radyolojik bulguların progresyonu, akciğer fonksiyonlarının bozukluğu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Progresyonu öngören faktörler hala yetersiz olmakla beraber erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içiciliği, RA'nın aktif seyretmesi, anti-CCP ve RF pozitifliğinin kötü progresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir(Gochuico, 2008).

İAH'ın varlığı, prognostik etkilere sahiptir, çünkü RA-İAH hastaları, İAH olmayanlara kıyasla üç kat daha fazla ölüm riskine sahiptir(Olson *et al.*, 2011).

RA ve UIP paterni olan hastaların prognozu idiyopatik pulmoner fibrozisi (İPF) yansıtır ve her iki koşulda da üç yıla yakın bir medyan sağkalım oranı görülür. Öte yandan, UIP olmayan hastalarda sağkalım yaklaşık iki kat daha uzundur(Kim *et al.*, 2010).

2.6.4.1. Klinik

RA-İAH asemptomatik seyredebilir. Başlangıçta genellikle efor dispnesi ve kuru öksürük görülürken nadiren ateş ve göğüs ağrısı da görülebilir. Genellikle 50-60 yaş civarında başlar. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenir. Çoğunlukla 5 yıldan daha fazla süren hastalıkta, eroziv eklem hastalığı olanlarda ve seropozitif olanlarda daha sık görülür. Erken dönem hastalıkta solunum sistemi muayenesinde patolojik bulgu saptanmayabilir. Hastalık ilerledikçe takipne, bilateral akciğer alt zonlarda raller (>%75), çomak parmak, solunum yetmezliği bulguları gibi birçok şekilde prezente olabilir. Ancak RA ciddiyeti ile akciğer tutulumunun prognozu korele değildir(Rajasekaran *et al.*, 2001).

2.6.4.2. Fenotipler

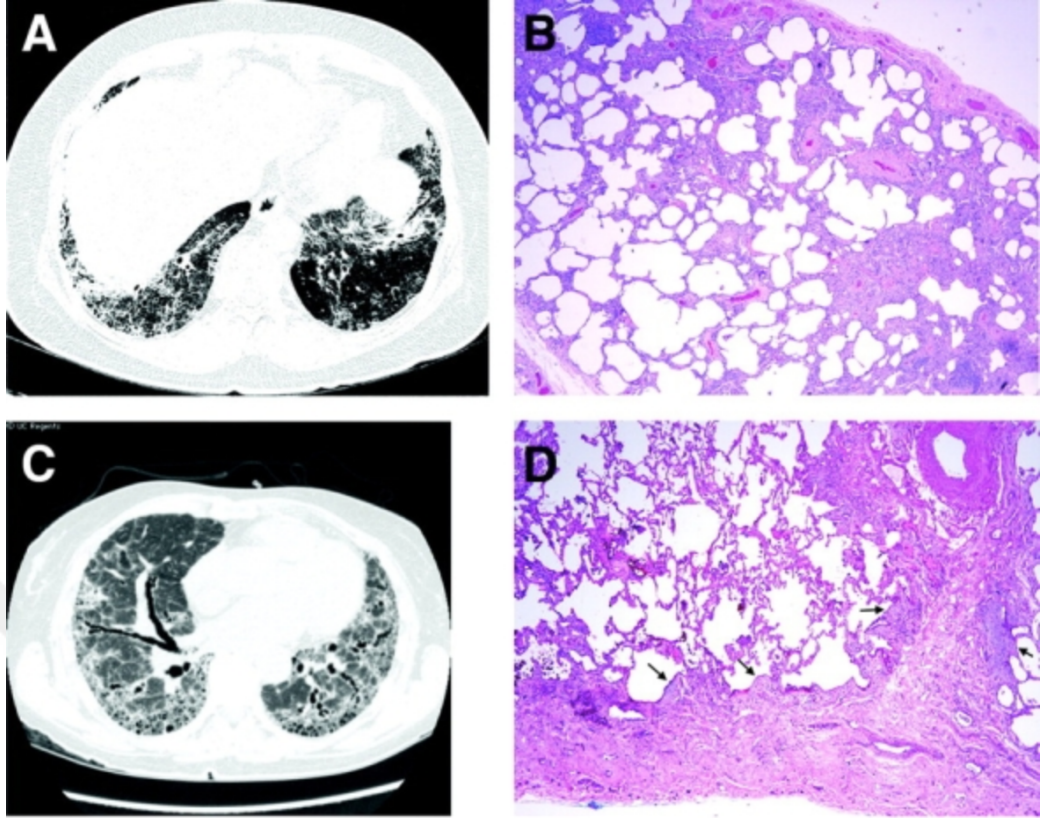
En pratik yaklaşım RA İAH'ı UIP ve UIP olmayan şeklinde iki farklı fenotipte sınıflandırmaktır (Assayag, Lee and King, 2014).

Histolojik ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) paternlerinde, UIP fibrotik kutbu temsil ederken, UIP olmayan patern inflamatuvar olanı temsil etmektedir(Lee *et al.*, 2005).

RA ilişkili İAH, idiyopatik interstisyel pnömoninin hemen hemen tüm histopatolojik modelleriyle ilişkilidir. Normal interstisyel pnömoni (UIP) en yaygın olanıdır, bunu spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSİP) izler(Lee *et al.*, 2005).

Usual İnterstisyel Pnömoni (UIP): UIP paterni olan hastalar daha yaşlı, daha sık erkek ve sigara içen hastalardır ve UIP olmayan paternlere göre daha kötü prognoza sahiptirler. Bu paternin solunum sıkıntıları hastaneye yatış oranı daha fazladır. Akut alevlenmeler görülebilir. Tanısında YÇBT'nin pozitif prediktif değeri %70-100 civarındadır. YÇBT'de subplevral ve bazal alanlarda yerleşimli, sıklıkla heterojen, bazen de diffüz veya asimetrik yerleşim gösteren; periferik traksiyon bronşektazisi ve bronşektazi ile birlikte seyredabilen bal peteği manzarası, hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyonun eklenebildiği bir görünüm vardır. Akciğerin %8'inden fazlasını içeren bal peteği görünümü varsa UIP için tipik kabul edilir(Raghu *et al.*, 2015). Patolojik incelemede sağlam akciğer alanlarının arasında yamalı fibrozis, bal peteği, fibroblastik fokus ve inflamasyon alanları görülür(Paulin *et al.*, 2015).

Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP): RA-İAH olanların yaklaşık üçte birinde görülüp daha uzun süreli artiküler bulguları olanlarda ortaya çıkar. Daha düşük progresyon ile seyrederek, tedaviye daha iyi yanıt verir. Özellikle UIP ile karşılaştırıldığında progresyonu, tedaviye yanıtı daha iyidir. Nefes darlığı ve öksürük en sık semptomudur(Yoshinouchi *et al.*, 2005). Bazen idiyopatik NSİP tanısı almış hastalarda zamanla RA gelişebilir(Flaherty and Martinez, 2006). Bronkovasküler duvar kalınlaşması, opasiteler, fibrozisin eşlik ettiği traksiyon bronşektazileri görülebilir. Fibrotik tip ve hücresel tip olarak iki tipe ayrılır. Yaygın görülen fibrotik tiptir. Tip 2 pnömosit hiperplazisi olarak da adlandırılan hücresel tip daha iyi prognozludur ve %30 oranla UIP ile karışabilmektedir.(Fujimoto, 2018)



Şekil 2.1. NSİP ve UIP'nin radyografik ve histopatolojik görünümleri

A: NSIP paterni; bilateral, buzlu cam opasiteleri ile NSİP'in karakteristik radyografik görünümünü gösteren YÇBT imajı.

B: NSIP paterni; NSIP paternine özgü homojen bir hücreli infiltrat gösteren akciğer biyopsi örneği.

C: UIP paterni; Bilateral baziler yerleşimli, retiküler anormallikler, traksiyon bronşektazi ve bal peteği içeren bir UIP paterninin karakteristik YÇBT imajı

D: UIP paterni; UIP paternine (oklar) tipik olan normal akciğer ve fokal fibroblastik aktivitenin (fibroblast odakları) yanında yerleşik fibroz bölgelerini gösteren bir akciğer biyopsi örneği. Bu görüşte bal peteği görülmesi de, görüntü UIP paterninin klasik “zamansal heterojenliğini” göstermektedir(Kim, Collard and King, 2009).

Organize Pnömoni (OP): Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ya da bronşiolitis obliterans olarak da isimlendirilen distal bronşiol ve respiratuar bronşiol, alveoller kanal ve alveol duvarının etkilendiği diffüz interstisyel bir akciğer

hastalığıdır. Üçte birinde bağ doku hastalıkları, ilaçlar, malignitelerden sonra gelişirken; üçte ikisinin sebebi ise bilinmemektedir. Patolojisi kesin olarak henüz açıklanmamıştır. Alveol epiteli hasarı ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Genellikle 5.-6. dekatta kadın ile erkeklerde eşit oranda ortaya çıkar. Radyolojik görüntüde buzlu cam manzarası, yamalı hava hapsi alanları, genişlemiş bronş duvarı kalınlaşmaları ve küçük nodüler opasiteler gözlemlenir(Institute and National Cancer Institute, 2020).

Lenfositik İntersitsiyel Pnömoni (LİP): Lenfositler plazma hücreleri ve diğer lenforetiküler elemanların interstisyum ve alveolar alana toplandığı nadir rastlanan bir İAH tipidir. RA, sjögren, SLE ile ilişkisi gösterilmiştir(Swigris *et al.*, 2002). Nefes darlığı öksürük Ateş kilo kaybı başlıca semptomlarıdır. Sentrilobüler nodüller buzlu cam dansitesi interstisyel kalınlaşma ana görüntüleme bulgularıdır(Sharma, Ali and Arya, 2019).

Deskuamatif İntersitsiyel Pnömoni (DİP): Özellikle sigara içen hastalarda görünür RA hastalarında sigara içmeyenlerde de saptanan bir İAH paternidir.Küboidal pnömositler ile kaplanan alveolar septalar ile seyreder. Buzlu cam dansiteleri, sentrilobüler duvar kalınlaşması görülür(Madan, 2018).

2.6.4.3. Tanı

YÇBT'nin İPF şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir kaynak olduğu kanıtlanmıştır. RA hastalarında akciğer grafisi normaldir(Raghu *et al.*, 2011). İPF'de görüldüğü gibi, UIP paterni İAH olanlarda çok iyi özgüllük (%96; %95 CI: 81-100) ve pozitif tahmin değerine (%95; %95 CI: 75-100) sahiptir. Bununla beraber düşük duyarlılık (%45; %95 CI: 30-61) ve negatif tahmin değeri (%53; %95 CI: 38-68) ile teşhis edilebilmektedir(Assayag *et al.*, 2014).

İAH olanlarda YÇBT ve patolojik fibrozis skorları arasındaki korelasyonun kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir ve aynı buzlu cam opasiteleri ve inflamatuvar infiltrat skorları ile de gösterilmiştir(Kazerooni *et al.*, 1997).

RA İAH'lı hastalarda hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yanıtı ölçen bir çalışma, en düşük fibrozis skoru olan hastaların daha iyi fonksiyonel bir tepkiye sahip olduğunu göstermiştir(Rojas-Serrano *et al.*, 2012).

Romatologlar, hastalık aktivitesi puanlarının günlük pratikte kullanılmasına aşınadırlar. En çok kullanılanlar; Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI), Hastalık Remisyon Kriterleridir (BOOLEAN)(Singh *et al.*, 2012). Bunlar, remisyon ile hafif, orta ve yüksek hastalık aktivitesi arasında ayırım yaparlar. RA-İAH'lı bir hastada bu puanlardan herhangi biri ile ölçülen orta-yüksek aktivite varlığı, akciğer yetmezliğinin arkasındaki inflamatuvar bir mekanizma şüphesini arttırmaktadır(Mathew, Danda and Conaghan, 2016).

Spirometrik fonksiyon testinde (SFT) akciğer volümünde azalma, redüksiyon, DLCO'da azalma görülür(Rojas-Serrano *et al.*, 2012).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) solunumsal semptomu olmayan RA-İAH'da genellikle anormal bulgular içermekle birlikte bu bulgular İAH'a spesifik değildir. Klinik bulgusu olanlarda ise toplam hücre sayısı, nötrofil ve bazen eozinofil sayısı yüksek olabilir(Gilligan *et al.*, 1990).

Akciğer biyopsisine olan ihtiyacı YÇBT oldukça azaltmıştır. Bu sebeple nadiren de olsa YÇBT'de atipik olan durumlarda akciğer biyopsisi yapıldığında histolojik olarak sırasıyla görülme sıklığı UİP, NSİP, OP, miks tip morfoloji, LİP, DİP ve diffüz akciğer hasarı şeklindedir(Lee *et al.*, 2005).

2.6.4.4. Tedavi

Yeterince randomize kontrollü çalışmalar olmadığından tedavi ampiriktir. İlk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Akciğer parankimindeki fibrotik süreç ve inflamasyon üzerine etkilidir. Prednizolon kiloya 0,5-1 mg/kg dozunda, oral yol ile, sabah, tek doz şeklinde başlanabilir. Cevap genellikle 3 ay içinde belli olur, sonrasında doz kademeli olarak düşürülür. Steroide ek olarak kullanılacak ilaçlar; siklofosamid (100-120 mg/gün, oral yol ile), azatioprin (3 mg/kg-max 200 mg/gün olacak şekilde), hidrosiklorokin, d-penisilamin, mikofenolat mofetil ve siklosporindir. Yanıt alınamayan durumlarda ise pulse steroid verilebilir. Rituksimab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH için başarılı bulunmuştur(Paulin *et al.*, 2017).

2.7. Romatoid Artrit Tedavisi

RA tedavisi eklem hasarlarının ve fonksiyon kaybının önlenmesine yöneliktir. Tedavideki seçim hastalığın aktivite şiddeti, önceki tedaviye verdiği yanıtlar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Hastalığın erken döneminde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi ile inflamasyonun kontrol altına alınması, remisyon sağlanması veya düşük hastalık aktivitesine ulaşılması hedeflenir(Smolen and Steiner, 2003).

2.7.1. Önleyici ve Nonfarmakolojik tedavi:

Hastalıkla ilgili eğitim, egzersiz, beslenme ve diyet danışmanlığı, lipit kontrolü, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü gibi kardiyovasküler hastalık riskini azaltmayı amaçlayan tedbirler alınmalıdır. Bu müdahaleler hastalığın şiddetini ve komplikasyonları azaltabilir(Smolen and Steiner, 2003).

2.7.2. Farmakolojik Tedavi

2.7.2.1. Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

RA tanısı almış hastaların mümkün olan en kısa sürede DMARD tedavisine başlanması önerilir. Tedaviye başlamadan önce veya doz artırmadan önce tüm hastalardan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, ESH ve CRP görülmelidir.

Metotreksat Kontrendikasyon yoksa RA tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır. DNA sentezini, hücresel replikasyonu, onarımı inhibe eden bir folat anti metabolitidir. Oral ve subkutan formları vardır. 15 mg/hafta dozu ile başlayıp 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Tam olarak RA'daki etkisi net olarak bilinmemekle birlikte aktif T hücre apoptozisi, metilasyon inhibisyonu, adezyon moleküllerinin inhibisyonu, IL-1Beta, IL-6, IL-10 üretiminin azaltılmasında etkilidir. Mide bulantısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, yorgunluk, alopesi, hepatotoksisite gibi yan etkileri olabilir. Nadir bir komplikasyon olarak metotreksatın indüklediği İAH da gelişebilir. (Wessels, Huizinga and Guchelaar, 2008).

Sulfasalazin RA tedavisinde aktif olan kısmı sülfapiridin olan 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'dan oluşan bir ön ilaçtır. Nükleer faktör Kappa B inhibisyonu, Tümör Nekroz faktörü (TNF) Alfa üretiminin inhibisyonu, B hücre fonksiyonunun inhibisyonu, IL-8 inhibisyonu mekanizmaları ile etki eder. Bulantı, kusma, baş ağrısı, hepatit, agranülositoz, hemolitik ve aplastik anemi gibi yan etkileri vardır.(Box and Pullar, 1997)

Leflunomid Dihidroorotat dehidrogenaz enzim inhibitörü olup pirimidin sentezinin inhibisyonu ile immünsüpresif ve immünomodülatör etki gösterir. Gastrointestinal sistem üzerinden emilimi iyidir ve oral yol ile kullanılır. İshal, bulantı, hipertansiyon, alopesi, periferik nöropati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hipertansiyon ve akciğer toksisitesine neden olabilir. İlaç başladıktan sonra 3 ay boyunca her 2-4 haftada bir tam kan tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır.(Breedveld and Dayer, 2000)

Hidroksiklorokin Lizozomlar üzerindeki toll like reseptör (TLR) 3, TLR-7, TLR-9'u, B hücre stimülasyonunu inhibe eder, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır. 400 mg/gün şeklinde kullanılır. Bulantı, kusma, makülopapüler lezyonlar, ishal, kaşıntı, kardiyomiyopati, aritmi, nöropati ve retinopati gibi yan etkileri vardır(Marmor and Hu, 2014).

Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu ile prostoglandin sentezi azalır ve inflamatuvar yanıt azaltılması sağlanır. GİS kanama, böbrek hasarına neden olabilir ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir(McInnes and Schett, 2011).

Kortikosteroidler Prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu, IL-1 sekresyon azaltılması, makrofajın fagositoz kabiliyetinin azaltılması, kandaki monosit sayısının azaltılması üzerinde etkilidir. Semptomları iyileştirirken radyolojik progresyonu da engeller. Kortikosteroidler DMARD grubunda değildir ancak etkileri çabuk başladığından DMARD tedavisi başlanacak hastalarda köprü tedavisi amacı ile başlanır. Amaç köprü tedavisi olduğundan, en kısa sürede ilacın dozunun düşürülerek kesilmesidir. Uzun süre kullanımında deride incelme, göz içi basınç artışı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kilo alımı, cushingoid görünüm, gastrointestinal ülser,

kanama, psikoz, hipotalamo-hipofizer aksın bozulması, lökositoz ve lenfopeni görülebilir(Demoly and Chung, 1998).

2.7.2.2. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (bDMARD)

Anti-TNF ajanlar ve diğerleri

İnfliximab Rutin olarak klinik uygulamaya giren ilk anti-TNF ajanı olan infliximab; direkt spesifik bir kimerik monoklonal antikordur. İntravenöz uygulanması ile diğer anti-TNF ajanlardan ayrılır(Scott and Kingsley, 2006).

Etanercept Bir insan immünglobulinidir. 25mg/hafta, 2 kez veya tek seferde 50 mg/hafta şeklinde subkutan uygulanabilir(Scott and Kingsley, 2006).

Adalimumab Tamamen insan kökenli olup, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir TNF spesifik monoklonal antikordur. Yarı ömrünün daha uzun olması önemli avantajıdır. 40mg/2hafta, subkutan uygulanır(Weinblatt *et al.*, 2003).

Certolizumab Rekombinant insan anti-TNF antikorunun Fab fragmanını içerir, bakteride üretilen tek anti-TNF ajanıdır. Ayda bir kez subkutan kullanılır. Hem emzirme hem gebelik döneminde kullanılabilecek ilk potansiyel anti-TNF ajanı olması avantajıdır(Weinblatt *et al.*, 2003).

Golimumab Tamamen insan kökenli olup insan IgG1 kapa bölgesine spesifik bir monoklonal antikordur. 40 mg/4hafta şeklinde kullanılır(Scott and Kingsley, 2006).

Abatacept IgG'nin Fc kısmına CTLA-4 eklenmesi ile oluşan insan IgG1 antikorudur. Subkutan formu ve intravenöz formu vardır(Genovese *et al.*, 2005).

Tocilizumab IL-6 reseptör antikorudur. Anti-TNF tedaviye yanıt vermeyen ağır RA hastalarında, MTX ile kombine kullanılması önerilir(Burmester *et al.*, 2014).

Tofacitinib Janus Kinaz (JAK) inhibitörüdür. Günde 2 kez 5 mg'lık doz ile kullanılır MTX'e cevap vermeyen veya orta-şiddetli aktif RA hastalarında monoterapi veya MTX ile kombine kullanılabilir(Fleischmann *et al.*, 2012).

Rituximab CD20 antijenini hedef alan monoklinal antikordur. Uygulama öncesi premedikasyon uygulanır. Anti-TNF alfa ilaçlarının aksine tüberküloz riski yüksek olan hastalar veya son 5 yıl içinde malignite özgeçmişli olan aktif RA hastalarında kullanılabilir(Ramwadhoebe *et al.*, 2019).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji Polikliniğine Eylül 2018- Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, ACR-EULAR RA kılavuzuna göre RA tanısıyla takipli ya da yeni tanı almış ve düzenli takiplerine gelen 110 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. 110 hastadan YÇBT raporu veya göğüs hastalıkları veya radyoloji konsültasyonlarından birinde romatoid artrit bağı akciğer tutulumu açısından değerlendirilmiş 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 3 durumdan 1'inde RA-İAH düşünülen hastalar kliniği, laboratuvar parametreleri ile birlikte romatolog tarafından tekrar değerlendirilip uzman romatolog, uzman toraks radyoloğunun da bulunduğu konseyde değerlendirildi.

RA-İAH kabul edilen hastaların YÇBT bulgularına göre radyolojik sınıflandırması NSİP, UIP, NSİP-UIP overlap, LİP ve sınıflandırmaya uymayan (diğer) olarak uzman radyolog tarafından yapıldı. Özellikleri tarif edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kaç yıldır RA tanısı ile takip edildiği, sigara kullanımı, kaç paket/yıl sigara içtiği, sigarayı bırakıp bırakmadıkları gibi RA-İAH üzerinde risk faktörü olabilecek demografik veriler dosyalarından kayıt edildi.

Toplumda insidansı sık görülen, mortalite ve morbiditeyi etkileyebilen ve otoimmün bir hastalık olan RA hastalığında beraberliği muhtemel diyabet, hipertansiyon, iskemik koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, astım, koah, kronik bronşit, hipotiroidi, hipertiroidi, RA-İAH harici sistemik organ tutulumu varlığı gibi komorbid durumlar hasta dosyalarından tarandı.

RA tedavisinde başvuru anında hangi ilaçların kullanıldığı NSAİİ, steroid, hidrosiklorokin, sulfasalazin, metotreksat, leflunomid, anti-TNF inhibitörleri, rituksimab şeklinde ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastalık aktivite skoru olarak başvuru anındaki DAS28 kullanıldı; aktif olmayan ve aktif olan şekilde sınıflandırıldı. Hastaların başvuru anındaki solunum sistemi oskültasyon bulgularından ise velcro (selofan ral) olup olmadığı tarandı.

Biyokimyasal parametrelerden; üre, kreatin, eGFR, ALT, AST, sodyum, potasyum, kalsiyum, D vitamini, PTH, ürik asit, kreatin kinaz, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, B12 vitamini, folat, TSH, T4, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, anti-DS-DNA, c3, c4, tam kan sayımından; beyaz küre, hemoglobin, platelet, lenfosit, nötrofil, nötrofil-lenfosit oranı, PCT, PDW, tam idrar tetkikinden; proteinüri, hematüri varlığına bakıldı.

RF, anti-CCP sayısal olarak hesaplanıp normal değerin (RF:0-15,9, anti-CCP:0-5) üst sınırına kadar negatif, üst sınır ile 3 katı kadar yüksekliğe kadar düşük pozitif ve 3 katından büyük değerler için yüksek pozitif olarak kategorize de edildi.

ANA pozitifliği 1/320'nin üzeri için pozitif kabul edildi.

DLCO-SFT yapılan hastaların DLCO, DLCO/VA, FEV1, FVC, MEF25-75, total kapasite, rezidual volümleri hastane veritabanından bulunarak dosyalarına işlendi.

İstatistiksel Analiz: Çalışma popülasyonunun genel özellikleri hakkında bilgi vermek için tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Retrospektif kesitsel tanımlayıcı çalışmadaki RA-İAH grubundaki hasta sayısı az olduğundan bu grupta non-parametrik testler kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılırken kategorik değişkenler için Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortanca (median) değer [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 programı kullanılmıştır.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 02/10/2019 tarih ve 71522473/050.01.04/95 sayılı oturumda görüşülen karar ile etik kurallara uygun görülüp onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada RA tanısı almış ve RA-İAH açısından değerlendirilmiş toplam 87 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi, RA-İAH saptanmayan 79 hasta ve RA-İAH saptanan 8 hastanın tanımlayıcı ve karşılaştırmalı analizleri yapıldı.

Tüm hastaların, RA-İAH olmayan ve olan hastaların median yaşları [çeyrekler arası genişlik] sırasıyla 59 [18], 59 [18], 59[13,5], cinsiyetleri **kadın (grup içindeki %)**, erkek (grup içindeki %) şeklinde sırasıyla **64 (%73,56)**, 23 (%26,44), **60 (%75,95)**, 19 (%24,05), **4 (%50)**, 4 (%50) bulundu. RA tanısından bu yana yıl bazlı geçen median süre 3 [10], 4 [11], 1 [6,5] idi. Sigara içenlerin median değerleri sırasıyla 0 [15], 0 [15], 5 [22,5] paket/yıl öyküsü vardı. İçmiş ancak bırakmış olanların sayısı (grup içindeki %) 18 (%20,69), 15 (%18,99), 3 (%37,5) iken, hala sigara içmeye devam edenler 15 (%17,24), 14 (%17,72), 1 (%12,5) bulundu. Hiç sigara içmemiş olanlar ise 54 (%62,07), 50 (%63,29), 4 (%50) şeklindeydi. Bu veriler arasında istatistiki anlamlılık yoktu ($p>0,05$)

Tablo 4.1. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların demografik verileri ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
CİNSİYET	Kadın	64 (%73,56)	60 (%75,95)	4 (%50)	0,2
	Erkek	23 (%26,44)	19 (%24,05)	4 (%50)	
YAŞ		59 [18]	59 [18]	59 [13,5]	0,406
RA tanısı (Yıl)		3 [10]	4 [11]	1 [6,5]	0,141
SİGARA DURUMU	Bırakmış	18 (%20,69)	15 (%18,99)	3 (%37,5)	0,5
	Devam ediyor	15 (%17,24)	14 (%17,72)	1 (%12,5)	
	Hiç içmemiş	54 (%62,07)	50 (%63,29)	4 (%50)	
SİGARA(PKT/YIL) OYKUSU		0 [15]	0 [15]	5 [22,5]	0,573
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

RA-İAH olmayan ve olan hastaların komorbiditeleri diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, KOAH, astım, kronik bronşit, hipotiroidi ve hipertiroidi, RA'in akciğer tutulumu haricindeki sistemik organ tutulumları olup olmadığı incelendi ve karşılaştırıldı. Bu veriler arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların komorbiditeleri ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	P
DİABETES MELLİTUS	Yok	73 (%83,91)	67 (%84,81)	6 (%75)	0,61
	Var	14 (%16,09)	12 (%15,19)	2 (%25)	
HİPERTAN SİYON	Yok	57 (%65,52)	52 (%65,82)	5 (%62,5)	1
	Var	30 (%34,48)	27 (%34,18)	3 (%37,5)	
İSKEMİK KALP HASTALIĞI	Yok	81 (%93,1)	74 (%93,67)	7 (%87,5)	0,45
	Var	6 (%6,9)	5 (%6,33)	1 (%12,5)	
İSKEMİK SEREBROV ASKÜLER HASTALIK	Yok	86 (%98,85)	78 (%98,73)	8 (%100)	1
	Var	1 (%1,15)	1 (%1,27)	0 (%0)	
KOAİ	Yok	87 (%100)	79 (%100)	8 (%100)	-
	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
ASTİM	Yok	82 (%94,25)	75 (%94,94)	7 (%87,5)	0,39
	Var	5 (%5,75)	4 (%5,06)	1 (%12,5)	
KRONİK BRONŞİT	Yok	87 (%100)	79 (%100)	8 (%100)	-
	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
HİPOTİROI Dİ	Yok	81 (%93,1)	73 (%92,41)	8 (%100)	1
	Var	6 (%6,9)	6 (%7,59)	0 (%0)	
HİPERTİROI Dİ	Yok	86 (%98,85)	78 (%98,73)	8 (%100)	1
	Var	1 (%1,15)	1 (%1,27)	0 (%0)	
AC DIŞI SİSTEMİK ORGAN TUTULUM U	yok	66 (%75,86)	58 (%73,42)	8 (%100)	0,333
	Schögren	19 (%21,84)	19 (%24,05)	0 (%0)	
	Kemik iliği	2 (%2,3)	2 (%2,53)	0 (%0)	

* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.

* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.

RA-İAH olanlarla olmayanların kullanmakta olduğu ilaçları ve karşılaştırmaları yapıldı. RA-İAH grubunda metotreksat kullanmayan 7 (%87,5), kullanan 1 (%12,5) hasta varken; RA-İAH olmayan grupta 39 (%49,37) hasta kullanmamakta ve 40 (%50,63) hasta kullanmaktaydı. (p=0,061). RA-İAH grubunda rituksimab

kullanmayan 5 (%62,5), kullanan 3 (%37,5) hasta mevcuttu. RA-İAH saptanmayan grupta ise bu sayılar sırasıyla 78 (%98,73) ve 1 (%1,27) idi (**p:0,002**).

Tablo 4.3. Tüm hastaların, RA-İAH olmayan ve olan hastaların RA tedavisi için kullanmakta olduğu ilaçlar ve gruplar arasında farkın karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
NSAH	Yok	86 (%98,85)	78 (%98,73)	8 (%100)	1
	Var	1 (%1,15)	1 (%1,27)	0 (%0)	
STEROİD	Yok	15 (%17,24)	13 (%16,46)	2 (%25)	0,622
	Var	72 (%82,76)	66 (%83,54)	6 (%75)	
METOTREK SAT	Yok	46 (%52,87)	39 (%49,37)	7 (%87,5)	0,061
	Var	41 (%47,13)	40 (%50,63)	1 (%12,5)	
ANTI-TNF	Yok	81 (%93,1)	73 (%92,41)	8 (%100)	1
	Var	6 (%6,9)	6 (%7,59)	0 (%0)	
LEFLUNOMİ D	Yok	63 (%72,41)	57 (%72,15)	6 (%75)	1
	Var	24 (%27,59)	22 (%27,85)	2 (%25)	
HİDROKSİK LOROKİN	Yok	76 (%87,36)	71 (%89,87)	5 (%62,5)	0,06
	Var	11 (%12,64)	8 (%10,13)	3 (%37,5)	
SULFASALA ZİN	Yok	84 (%96,55)	76 (%96,2)	8 (%100)	1
	Var	3 (%3,45)	3 (%3,8)	0 (%0)	
RİTUKSİMA B	Yok	83 (%95,4)	78 (%98,73)	5 (%62,5)	0,002
	Var	4 (%4,6)	1 (%1,27)	3 (%37,5)	
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

RA-İAH olmayan ve olan hastaların anamnez ve fizik muayene bulgularına göre DAS28 değerlendirmeleri, hastalık aktivasyonu olup olmamasına göre ikiye ayrıldı. RA-İAH grubundaki 8 (%100) hastanın 4 (%50) tanesinde hastalık aktivasyonu vardı. RA-İAH olmayan grupta ise 60 (%75,95) hastanın hastalık aktivasyonu yoktu. Akciğer oskültasyonunda selofan ral duyulup duyulmadığına göre karşılaştırılmasında RA-İAH grubunda hastaların %50'sinde selofan rali varken RA-İAH olmayan grupta %12,66'sinde selofan ral duyuldu. Bu oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların anamnez ve fizik muayenesinde DAS28'e göre aktif hastalıklarının olup olmadığı, selofan ral duyulup duyulmadığı ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
DAS28	Remisyonda	64 (%73,56)	60 (%75,95)	4 (%50)	0,2
	Düşük-orta-yüksek aktivasyon	23 (%26,44)	19 (%24,05)	4 (%50)	
Selofan Ral	Yok	73 (%83,91)	69 (%87,34)	4 (%50)	1
	Var	14 (%16,09)	10 (%12,66)	4 (%50)	
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

RA-İAH olanlarla olmayanların mikrobiyolojik, biyokimyasal parametreler olarak parathormon, D vitamini, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folat, b12 vitamini, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest t4, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, üre, kreatin, eGFR, ALT, AST, GGT, ALP, kalsiyum, sodyum, potasyum, kreatin kinaz, ürik asit, anti-HBC (negatif-pozitif), anti-HCV (negatif-pozitif) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreleri ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
PTH		75 [41,5]	75 [43]	79 [37]	0,834
D vit		20 [12]	20 [11]	17 [7]	0,499
DEMİR		50 [35]	50 [37]	57,5 [24]	0,531
DEMİR BAGLAMA (TIBC)		351 [109]	341 [111]	358,5 [70]	0,643
FERRITIN		41 [62]	41 [62]	40 [97,5]	0,958
FOLAT		7 [5]	7 [5]	6,75 [10,2]	0,567
VİT B12		278 [99]	274 [95]	300,5 [331,5]	0,282
TSH		1,12 [1,11]	1,12 [1,1]	1,005 [1,3]	0,746
T4		12,1 [3]	12 [3]	13 [2,5]	0,544
HDL		47 [17]	48 [16]	37 [21]	0,355
LDL		134,5 [36]	134 [35]	135 [19]	0,588
TOTAL KOLESTEROL		204,5 [57]	204 [57]	205 [42]	0,907
TRİGLİSERİT		139,5 [86]	131 [86]	165 [27]	0,672
anti HCV	Negatif	83 (%100)	76 (%100)	7 (%100)	1
	Pozitif	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
HbsAg	Negatif	80 (%96,39)	73 (%96,05)	7 (%100)	1
	Pozitif	3 (%3,61)	3 (%3,95)	0 (%0)	
URE		28 [16]	28 [15]	26 [14]	0,592
KRE		0,6 [0,2]	0,6 [0,21]	0,595 [0,13]	0,497
eGFR		105 [20]	103 [22]	106,95 [10]	0,142
ALT		15 [7]	16 [8]	14 [5]	0,517
AST		18 [5]	18 [5]	18,5 [6]	0,768
GGT		30 [17]	30 [18]	36 [27]	0,236
ALP		88 [23]	86 [23]	95 [20,5]	0,262
KALSİYUM		9,3 [0,5]	9,3 [0,6]	9,25 [0,6]	0,653
SODYUM		140 [2]	140 [2]	139,5 [1,5]	0,665
POTASYUM		4,3 [0,6]	4,3 [0,6]	4,55 [0,65]	0,087
KREATİN KINAZ		56 [42]	55 [43]	71,5 [54,5]	0,234
URİK ASİT		4,8 [2,2]	4,8 [2,2]	5,2 [2,05]	0,831
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

RA-İAH olanlarla olmayanların tam kan tetkik parametreleri beyaz küre, hemoglobin, platelet, lenfosit, nötrofil, pct, pdw, nötrofil-lenfosit oranı karşılaştırıldı. Bu parametrelerden istatistiksel anlamlılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların tam kan tetkik parametreleri ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER	Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
BEYAZ KURE	7,9 [3,5]	7,9 [3,6]	7,55 [1,4]	0,415
HEMOGLOBİN	12,2 [1,5]	12 [1,6]	12,9 [1,25]	0,149
PLATELET	281 [94]	282 [101]	247 [68]	0,189
LENFOSİT	1,98 [1,2]	2 [1,15]	1,6 [1,085]	0,203
NOTROFİL	5,2 [2,9]	5,2 [3,4]	4,45 [1,195]	0,617
PCT	0,2 [0,09]	0,2 [0,09]	0,18 [0,08]	0,425
PDW	17,4 [1,2]	17,4 [1,2]	17,5 [1,1]	0,977
Nötrofil/Lenfosit	2,47 [1,41]	2,47 [1,43]	2,58 [2,97]	0,476
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.				
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.				

ANA pozitif ve negatif olarak ikiye ayrıldı. RF ve anti-CCP sayısal olarak hesaplanıp normal değer (RF:0-15,9, anti-CCP:0-5) üst sınırına kadar negatif, üst sınır ile 3 katı kadar yüksekliğe kadar düşük pozitif ve 3 katından büyük değerler için yüksek pozitif olarak kategorize de edildi. Anti-ds-DNA ise pozitif negatif olarak ikiye ayrıldı. C3 ve C4 kategorize edilmedi. RA-İAH olanlarla olmayanların otoimmün hastalıklarla ve RA ile ilişkili bu parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)

Tablo 4.7. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların otoimmün hastalıklarla ve RA ile ilişkili parametreler ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
ANA	0	61 (%70,93)	56 (%70,89)	5 (%71,43)	1
	1	25 (%29,07)	23 (%29,11)	2 (%28,57)	
RF		15 [80]	15 [83]	24 [77]	0,55
RF	negatif	44 (%51,16)	41 (%51,9)	3 (%42,86)	0,575
	düşük pozitif	13 (%15,12)	11 (%13,92)	2 (%28,57)	
	yüksek pozitif	29 (%33,72)	27 (%34,18)	2 (%28,57)	
ANTI-CCP		48 [172,5]	47,5 [147,5]	116 [199,5]	0,948
Anti-CCP	negatif	33 (%38,82)	30 (%38,46)	3 (%42,86)	1
	düşük pozitif	5 (%5,88)	5 (%6,41)	0 (%0)	
	yüksek pozitif	47 (%55,29)	43 (%55,13)	4 (%57,14)	
C3		1,225 [0,25]	1,22 [0,255]	1,29 [0,23]	0,619
C4		0,235 [0,09]	0,235 [0,09]	0,235 [0,1]	1
ANTI DS DNA	0	84 (%98,82)	77 (%98,72)	7 (%100)	1
	1	1 (%1,18)	1 (%1,28)	0 (%0)	
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (medyan) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

Tam idrar tetkikinde (TİT) proteinüri ve hematüri varlığı ve yokluğuna bakıldı. Bir pozitif ve üstünde proteinüri ve hematüri varlığı kabul edildi ve RA-İAH olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların hematüri-proteinüri gelişip gelişmediği ve karşılaştırmaları

DEĞİŞKENLER		Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
TIT proteinüri	yok	82 (%95,35)	75 (%94,94)	7 (%100)	1
	var	4 (%4,65)	4 (%5,06)	0 (%0)	
TIT hematüri	yok	71 (%82,56)	67 (%84,81)	4 (%57,14)	0,098
	var	15 (%17,44)	12 (%15,19)	3 (%42,86)	
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.					
* Sayısal değişkenler için ortanca (medyan) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.					

Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) ve spirometrik solunum fonksiyon testindeki (SFT) FEV1, FVC, MEF25-75, total kapasite, rezidüel volüm, DLCO, DLCO/VA parametreleri RA-İAH olanlarla olmayanlar arasında karşılaştırıldı. RA-İAH olmayan grupta DLCO 85 [21] iken, RA-İAH olmayan grupta 63 [22] bulundu, aralarındaki fark ise istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,063$) Total kapasite RA-İAH olmayan grupta 88 [20] iken, RA-İAH grubunda 75 [33] saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$). Rezidüel volüm RA-İAH olmayan grupta 103 [37], RA-İAH grubunda ise 71 [45] bulundu ve istatistiksel anlamlı bir fark vardı ($P=0,018$).

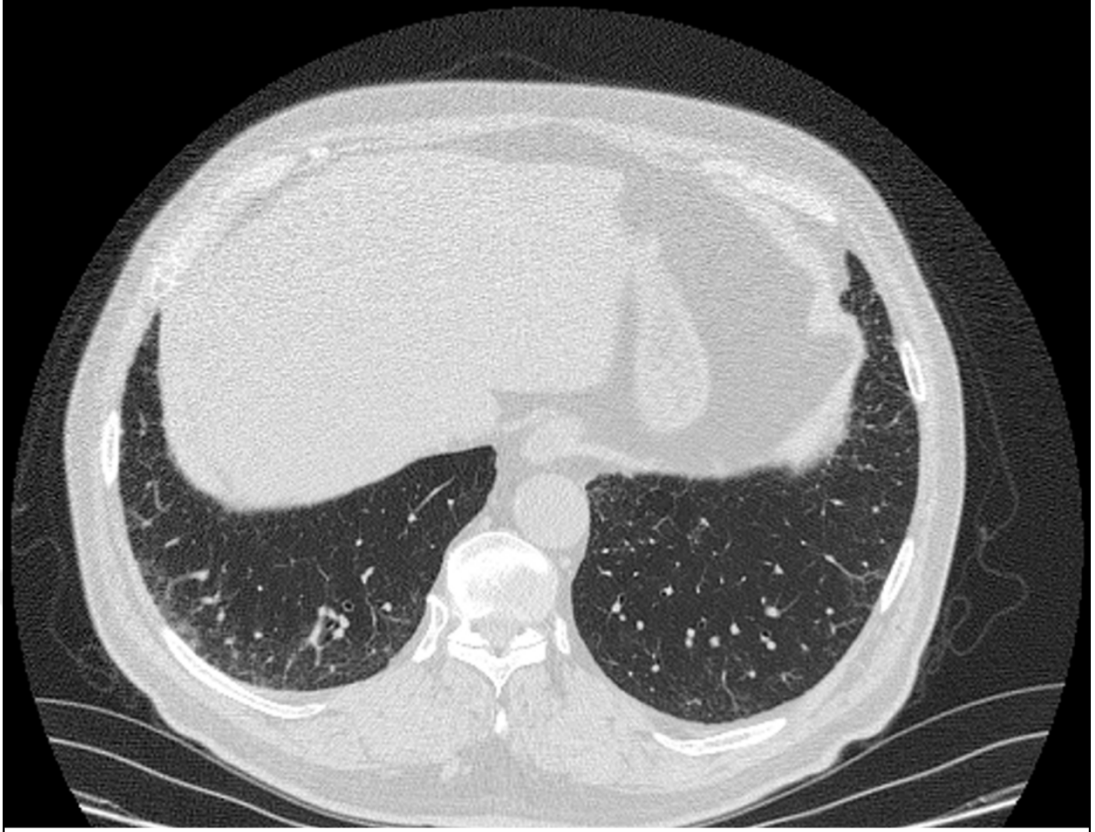
Tablo 4.9. Tüm hastalar, RA-İAH olanlarla olmayanların DLCO-SFT parametreleri ve karşılaştırılmaları

DEĞİŞKENLER	Total(n=87)	RA-İAH yok (n=79)	RA-İAH var (n=8)	p
FEV1	89 [25]	89 [25,5]	76 [25]	0,259
FVC	86 [24]	86,5 [22,5]	72 [26]	0,172
MEF25-75	92 [40]	93,5 [40]	87 [31]	0,61
TOTAL KAPASİTE	87 [20]	88 [20]	75 [33]	0,019
RESİDUAL VOLUM	101,5 [40,5]	103 [37]	71 [45]	0,018
DLCO	84 [27]	85 [21]	63 [22]	0,063
DLCO/VA	94,5 [25]	94 [22]	105 [51]	0,439
* Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.				
* Sayısal değişkenler için ortanca (median) [çeyrekler arası genişlik] değer, kategorik değişkenler için sayısal (%) değerler kullanılarak ifade edilmiştir.				

Selofan ral varlığının RA-İAH açısından risk faktörü olup olmadığına Odds Ratio ile bakıldı. Selofan ral varlığında RA-İAH rastlanma ihtimali 6,9 kat (%95 CI: 1,485-32,07) yüksek bulundu (**p=0,021**)

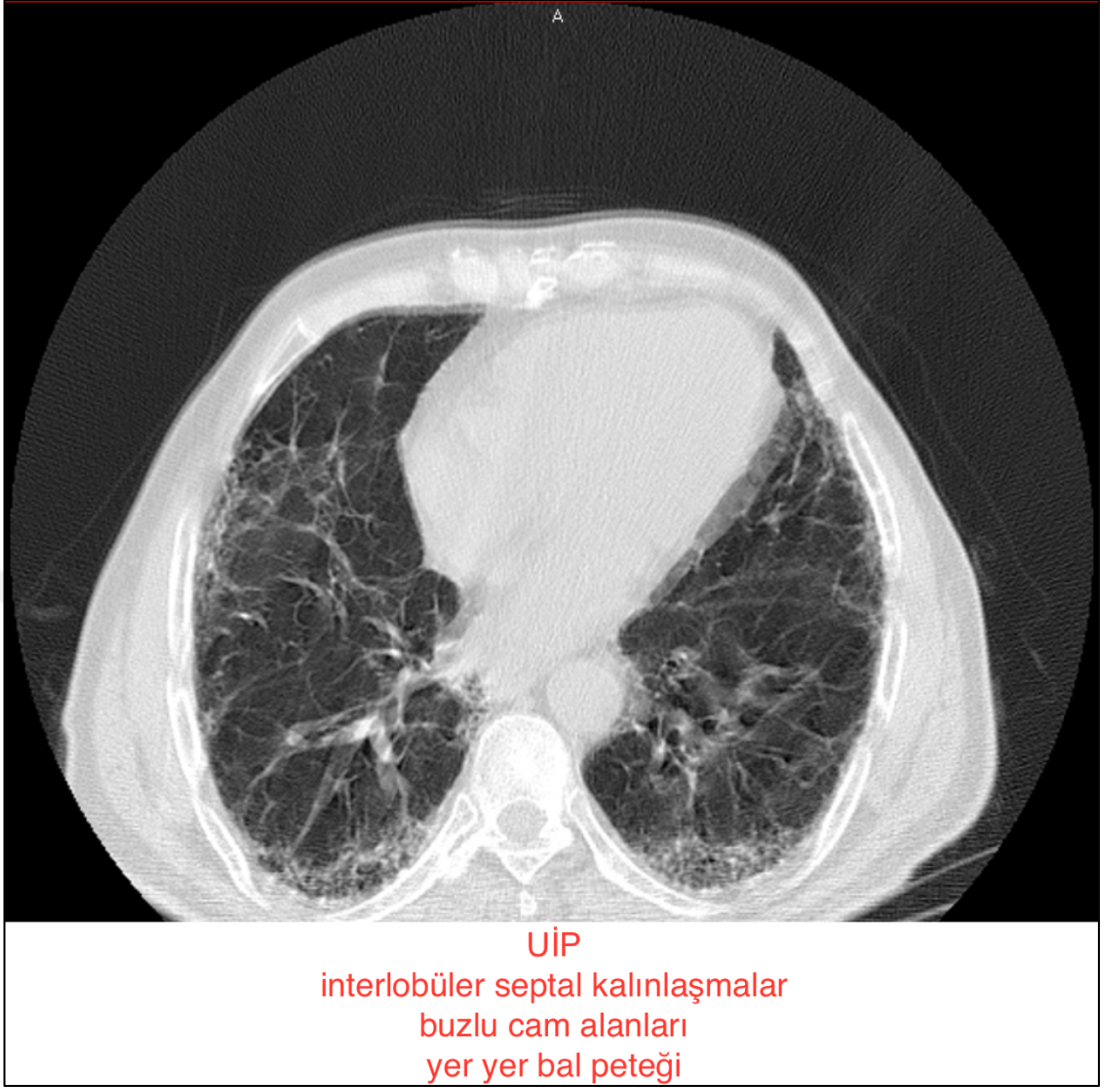
Tablo 4.10. Selofan ral varlığının RA-İAH açısından riski

	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı		p
		Alt	Üst	
Selofan Ral	6,9	1,485	32,07	0,021
*Kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.				

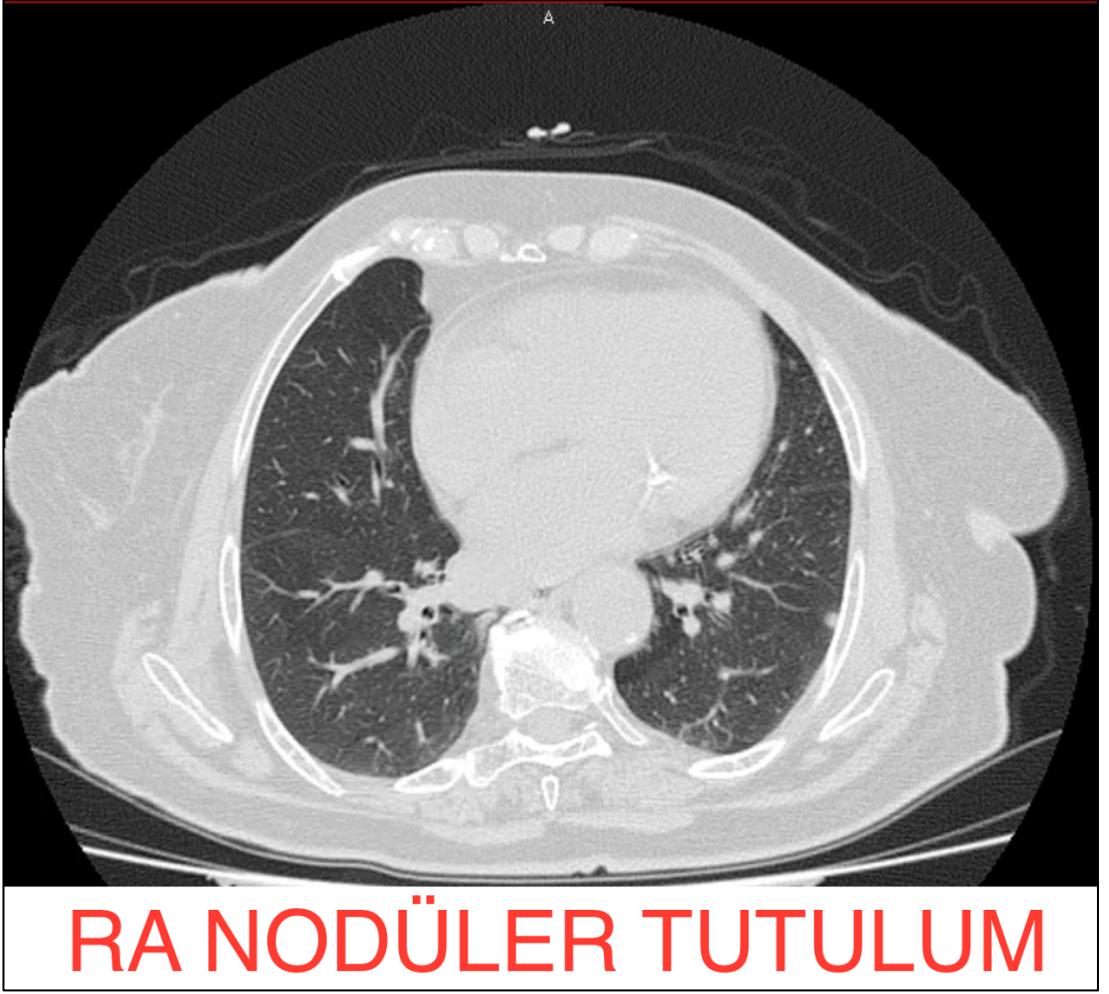


UIP
interlobüler septal kalınlaşmalar
buzlu cam alanları

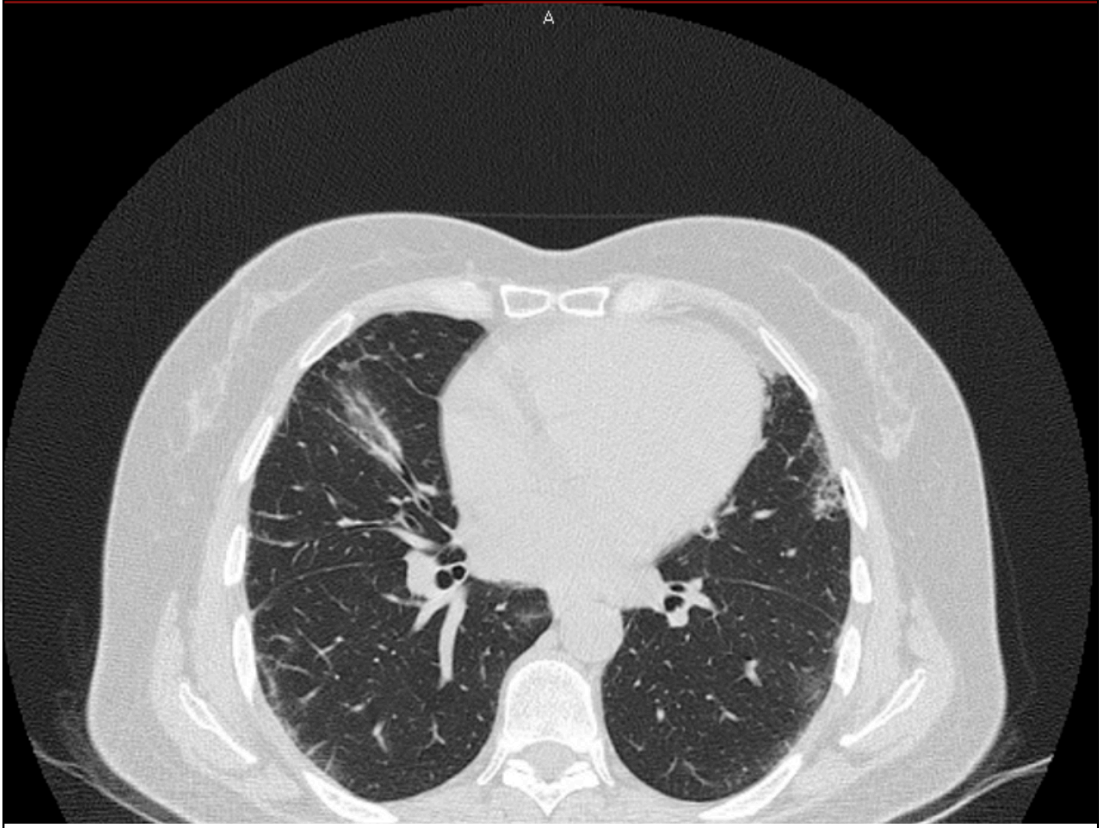
Şekil 4.1. UIP, buzlu cam, interlobüler septal kalınlaşmalar, COVID-19 ile karışabilir



Şekil 4.2. NSİP, subplevral kalınlaşma, buzlu cam

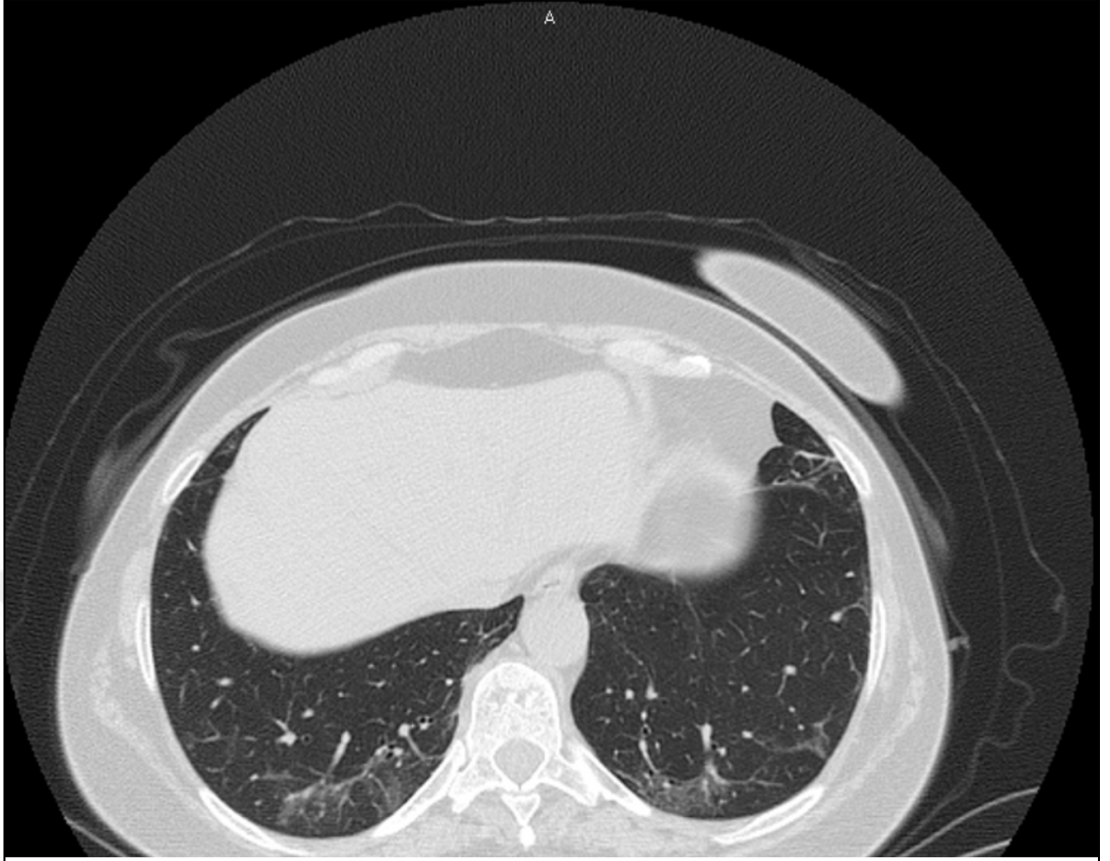


Şekil 4.3. Romatoid Artritin nodüler tutulumu



UIP
buzlu cam
interlobüler septal kalınlaşmalar
COVID-19 ile karışabilir

Şekil 4.4. UIP, interlobüler septal kalınlaşmalar, buzlu cam alanları, yer yer bal peteği



NSİP
subplevral kalınlaşma
buzlu cam

Şekil 4.5. UIP, interlobüler septal kalınlaşmalar, buzlu cam alanları

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Eylül 2018- Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RA-İAH) açısından değerlendirilmiş 87 hastanın klinik özellikleri geriye yönelik değerlendirildi.

Romatoid Artrit (RA) en sık görülen inflamatuvar artrit olup ülkemizdeki prevalansı %0,2-1 dir. İnsidansı erkeklerde 12-70/100000, kadınlarda 25-130/100000 olup erkek kadın oranı 1/3'tür(Solomon *et al.*, 2013). Bizim çalışmamızda da bu kadın erkek oranı sırasıyla 64 (%73,56), 23 (%26,44) olup literatürle uyumluydu.

RA, kadınlarda daha çok 35-45 yaşlarında görülürken erkeklerde ise 45 yaşından sonra hatta genellikle 6-8. dekatta görülür(Spector, 1990). Çalışmamızda kadınların tanı aldıkları median yaşı 50 iken erkeklerin 50,5 idi. Başvuru anındaki kadınların yaşı 59[18] iken erkeklerin de 59[13,5] idi. Kadınlara erkekler arasındaki yaş farkı neredeyse yok denecek kadar azdı. Çalışmamızda ise literatürün tersi şeklinde sonuçlanmasa da literatürle uyumlu bir fark da yoktu.

Daugados ve ark. COMORA adındaki, 17 ülkeden oluşan çok merkezli kesitsel çalışmasında 3920 RA hastasının komorbiditelerini araştırmış; RA hastalarında %5 iskemik kalp hastalığı, %1 SVH, %40 HT, %17 DM, %30 hiperkolesterolemi, %7 astım, %4 KOAH, %2 HCV, %4 HBV, %20 sigara içiciliği olduğunu bildirmiş. D vitamini preparatı kullanım oranı %50 idi.Çok merkezli bu çalışmadaki oranlar ülkeden ülkeye farklılık göstermiş(Dougados *et al.*, 2014). Bizim çalışmamızda RA hastalarında %6,9 iskemik kalp hastalığı, %1,15 iskemik serebrovasküler hastalık, %34,48 HT, %16,09 DM, %5,75 astım, %3,61 HBV pozitifliği görüldü. Bu oranlar literatürle uyumluydu. %0 KOAH, %6,9 hipotiroidi, %1,15 hipertiroidi, %0 HCV, %21 sjögren, kemik iliği tutulumu %2,3 oranındaydı. Bu oranlar RA-İAH olan ve olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Çalışmamızdaki

D vitamini, LDL seviyesi RA-İAH olmayan grupta 20 [11], 134 [35] RA-İAH grubunda 17 [7] ug/L, 135 [19] mg/dL bulundu, iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi.

RA tanılı hastaların hayat boyu takibinde yaklaşık % 10-40 RA-İAH görülebilir(Perez *et al.*, 1991). Hyldgaard ve ark. tarafından 2004-2012 yılları arasında tanı almış toplamda 31.333 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında 679 (%2,2) hastada RA-İAH saptanmıştır(Hyldgaard *et al.*, 2019). Bongartz ve ark. RA nedenli yaklaşık 16 yıl takip ettikleri bir kohort çalışmasında tahmin edilen prevalans yaklaşık %4-8 iken, sırasıyla 10, 20, 30 yıllık kümülatif insidanslar %3,5; %6,3; %7.7 olarak bulunmuş(Bongartz *et al.*, 2010). Çin Halk Cumhuriyeti Beijing Üniversitesi'nde RA nedenli takip edilen 550 hastanın hepsi RA-İAH açısından YÇBT ile taranmış ve 237 (%43) hasta saptanmış(Zhang *et al.*, 2017). RA tanısı olan 2702 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise hastalar YÇBT ile tetkik edilmiş ve 261'i (%9,7) RA-İAH tanısı almış(Kakutani *et al.*, 2020). Çoğu İAH hastası asemptomatiktir. Klinik bulgu veren RA-İAH yaklaşık %10 civarında görülür(Duarte, Porter and Leandro, 2019).Bu oranın çalışmalar arasında farklılık göstermesinin nedeni kullanılan testlerin çeşitliliğine, duyarlılığına, çalışmanın metoduna, popülasyonlar arasındaki farka göre değişmektedir (Zou *et al.*, 2012). Bizim çalışmamızda RA tanısı ile takip edilen 87 hastanın 8 (yaklaşık %10) tanesinde RA-İAH saptandı. Bu oran literatürle uyumluydu. Eğer kliniğimize başvuran tüm hastalara YÇBT yapılarak RA-İAH açısından değerlendirilmiş olsaydı RA-İAH saptanan hasta oranının artması beklenirdi.

Kelly ve ark. tarafından İngiltere'de yapılan çok merkezli çalışmada RA tanısı konulduğundaki yaş 56 [23-76] yıl, RA-İAH tanısı alındığındaki yaş 64 [42-83] yıl, RA ile RA-İAH tanısı arasında geçen median süre 9 yıl olarak bildirilmiştir(Kelly *et al.*, 2014). Zamora ve ark. 1998-2015 tarihleri arasında Mayo klinikte 181 hasta ile yaptıkları çalışmada RA tanı yaşı 58,5 [13,5] yıl , RA-İAH tanı yaşı 67,4 [9,9] yıl ; RA tanısı ile RA-İAH tanısı arasında geçen süreyi 4,9 yıl olarak bulmuşlardır(Zamora-Legoff *et al.*, 2017).

Paulin ve ark. yaptığı kesitsel bir çalışmada RA-İAH tanı anındaki ortalama yaş 59,9 (± 11.89), RA tanısından RA-İAH tanısına kadar geçen median süre 40 ay olarak bulunmuş(Paulin *et al.*, 2018). Çalışmanın şekli ve tasarımına göre bu süreler

değişkenlik göstermekle birlikte bizim çalışmamızda RA-İAH tanı anındaki yaş 59 [min 49-maks 87] yıl, RA tanısından sonra RA-İAH gelişinceye kadar geçen median süre 2 [min 0, maks 49] yıl olarak tespit edilmiş olup literatürle ters düşmemektedir.

RA-İAH, idiyopatik interstisyel pnömoninin hemen hemen tüm histopatolojik modelleriyle ilişkilidir. Normal interstisyel pnömoni (UİP) en yaygın tipidir, bunu spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSİP) izler, organize interstisyel pnömoni (OP), NSİP-OP overlap ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) görülebilir. (Lee *et al.*, 2005). Nakamura ve ark. 54 hasta ile yaptığı çalışmada 16 (%30) hasta ile en sık NSİP, sonrasında 15 (%28) hasta ile UİP paterni biyopsi ile saptamış(Nakamura *et al.*, 2012). Zamora ve ark. tarafından 63 RA-İAH hastası BT ile araştırılmış ve 26 (%41) hastada UİP, 19 (%30) hastada NSİP, 11 (%17,4) hastada bronşiolitis, 5 (%8) hastada OP saptanmış (Zamora-Legoff *et al.*, 2017). Kelly ve ark. yaptığı çalışmada RA-İAH tiplerini incelediğinde %44-66 oranıyla en sık UİP tipine rastlamış, %24-44 oranı ile NSİP tipi görülmüş(Kelly *et al.*, 2016). Yine Kelly ve ark. tarafından İngiltere’de çok merkezli yapılan geniş bir çalışmada %65 UİP, %24 NSİP, %6 overlap bulgular, %5 OP paterni bulunmuştur(Kelly *et al.*, 2014). Bizim çalışmamızda 5 (%62) hastada UİP, 2 (%25) hastada NSİP, 1 hastada (%13) RA’e bağlı nodüler tutulum paterni görüldü. Literatürdeki gibi RA hastalarımızda en sık görülen patern olan UİP’i, NSİP takip etti. Bizim hastalarımızın hepsinin tanısı YÇBT ile radyolojik olarak konuldu, RA-İAH tanısı için biyopsiye gerek olan hastamız olmadı. Çoğu çalışmada RA hastalarında en sık görülen patern bizim çalışmamızda olduğu gibi UİP olsa da bu oranlar çalışma metodu, tanı yöntemi ve popülasyona göre farklılıklar göstermektedir. Yamakawa ve ark. yaptığı çalışmada paternler nihayetinde fibrozisle ilerlediğinden sınırlarının keskin olamayacağı ve bu majör paternlerin birbirinin içine girdiği görülmüş, çalışmadaki hastaların %27’sinde NSİP/UİP paternlerinin birlikte bulunduğu gösterilmiş(Yamakawa *et al.*, 2019).

Zhang ve ark. RA-İAH olan 237 kişilik bir çalışmada hastaların %13,5’inde RA tanısından önce İAH tanısı aldığı görülmüş(Zhang *et al.*, 2017). Hyldgaard ve ark. tarafından Danimarka’da yapılan kohort çalışmasında hastaların %14’ünde RA tanısı konulmadan 1-5 yıl öncesinde İAH tespit edilmiş(Hyldgaard *et al.*, 2017). Reynisdottir ve ark. yeni RA tanısı almış 105 hastayı toraks BT ile tetkik edip 43 kontrol grubu ile

karşılaştırmış, yeni tanı almış, hiç tedavi almamış 105 RA hastasının %11'inde İAH bulguları olduğunu saptamış(Reynisdottir *et al.*, 2014). Bizim çalışmamızda RA tanısı aldıktan sonra 4 ay dahi geçmeden 2 (%25) hasta RA-İAH tanısı aldı. Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olduğundan bu hastalara tanı anında YÇBT çekilmemişti. Yeni RA tanısı almış 13 (%15) hasta tedavi başlanmadan YÇBT ile değerlendirilmiş olup RA-İAH lehine bulgu saptanmadı.

Kelly ve ark. 230 RA-İAH olanları 230 kontrol RA hastası ile karşılaştırmış, erkek olmak, sigara içiciliği (35 [15-120] paket/yıl), RF, anti-CCP pozitifliği, anti-CCP titresini yüksek olanlarda RA-İAH olma riskini istatistiksel olarak yüksek bulmuş(Kelly *et al.*, 2014). Chen ve ark. RA hastalarını ileri RA-İAH, hafif-orta RA-İAH ve RA-İAH dışlanamayan şeklinde üçe ayırarak RF titrelerini karşılaştırmış. Sırasıyla 439 [519], 390 [765], 221 [220] IU/ml saptanmış ve RA-İAH şiddeti arttıkça RF titresinin de arttığını bildirmiş(Chen *et al.*, 2015). Kakatuni ve ark. bir çalışmada RA-İAH olanlarla olmayan RA hastalarını anti-CCP ve RF pozitifliğini açısından araştırmış, anti-CCP ve RF pozitifliğini sırasıyla %93,2; %94,6 oranında saptamış, RA-İAH olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı pozitiflik bildirilmiş(Kakutani *et al.*, 2020). Bongartz ve arkadaşları yaptığı çalışmada RA hastalarında İAH sıklığını artıran etkenler olarak yüksek hastalık aktivitesi, erkek cinsiyet, tedavide glukokortikoid veya MTX kullanılmasını anlamlı bulmuştur(Bongartz *et al.*, 2010). Bizim çalışmamızda RA-İAH grubundaki 4 (%50) hasta hiç sigara içmemişken, 4 (%50) hasta sigara içicisi olup 1'i (%12) sigarayı bırakmış, RA-İAH olmayan grupta 29 (%36) hasta sigara içmiş, 15'i (%18) sigarayı bırakmış, 50 (%63) hasta ise hiç sigara içmemiş. Sigara içiciliğinde RA-İAH grubundaki median paket/yıl 5 [22,5], diğer grubun ise 0 [15] idi. RA-İAH grubunda hayatın bir döneminde sigara içiciliği %50 iken RA-İAH olmayan grupta %36,7 olup RA-İAH grubunda sigara içiciliği oran ve paket/yıl olarak literatürdeki gibi daha fazla bulundu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). RA-İAH olmayan gruptaki kadın:erkek oranı yaklaşık 3:1 iken RA-İAH grubunda bu oran 1:1 bulundu. Çalışmamızdaki erkek cinsiyetin RA-İAH grubunda oran olarak diğer gruba göre fazla olması literatürdeki bu bilgiyi destekledi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). RF titre, negatif, düşük pozitif, yüksek pozitif olarak RA-İAH olmayan ve RA-İAH grubunda sırayla 15 [83], 24 [77], 41 (%51,9), 11 (%13,92), 27 (%34,18); 3

(%42,86), 2 (%28,57), 2 (%28,57) bulundu. RF titresi RA-İAH grubunda literatürdeki gibi daha fazlaydı. Anti-CCP de aynı sırayla 47,5 [147,5], 116 [199,5], 30 (%38,46), 5(%6,41), 43 (%55,13); 3 (%42,86), 0 (%0), 4 (%57,14) bulundu. RA-İAH grubunda hem oran hem titre olarak diğer gruba göre literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Diğerlerinden farklı olarak Zhang ve ark. retrospektif bir çalışmada RA-İAH grubunda RF pozitifliğinin anlamlı olduğunu ancak anti-CCP ve ANA pozitifliği oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığını bildirmiş(Zhang *et al.*, 2017). Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği oranları ise her iki grupta birbirine yakındı. RA-İAH olmayan grupta 23 (%29,11) hasta ANA pozitifken, RA-İAH grubunda 2 (%28,57) hastanın pozitifliği. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Deane ve ark. henüz RA tanısı almamış ancak mukozal infiltrasyon nedenli toraks görüntülemesi ile ileri tetkik edilen hastalarda anti-CCP pozitiflik oranını yüksek bulmuş, hatta takiplerinde İAH geliştiğini bildirmiş(Deane *et al.*, 2017). Bu durum bizim çalışmamızdaki anti-CCP pozitif olup henüz RA-İAH gelişmemiş hastalarda ilerleyen dönemde RA-İAH gelişebileceğini düşündürmüştür.

Kelly ve arkadaşlarının sigara içiciliğinin varlığının, özellikle paket/yıl olarak sigara maruziyet miktarının, anti-CCP pozitifliğinin ve yüksek titrasyonu ile korelasyonun RA-İAH için istatistiksel anlamlı risk teşkil etmesi; Paulin ve arkadaşlarının eklem tutulum bulguları ile akciğer tutulum bulguları arasında bir korelasyon bulamamasından yola çıkarak artrit patogenezinde akciğerin rolü sorgulanabilir: ‘RA patogenezinde akciğerin rolü olabilir mi?’ sorusunu akla getirmektedir(Kelly *et al.*, 2014; Paulin *et al.*, 2018). Akciğerler üst solunum yolu ile dış ortama açık olup otoantikorlar ile immün sistem cevabını etkileyebilirler. Farklı bir bakışla RA-İAH olanların çoğunda anti-CCP pozitifliğinin ve sigara içiciliğinin olması akciğeri işaret etmektedir.

Chen ve ark. 133 RA hastasında yaptığı bir kohort çalışmada YÇBT ile 41 hastada RA-İAH tespit etmiş ve RA-İAH grubundaki DAS28 skorunu diğer gruba göre yüksek bulunmuş(Chen *et al.*, 2015). Paulin ve ark.; RA eklem tutulumu ile RA-İAH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada eklem tutulumu için DAS28, ESH, CRP RA-İAH için YÇBT, DLCO-SFT bulgularında korelasyona bakmış. YÇBT’de buzlu

cam skoru ve ESH arasında iyi bir korelasyon bulmuş ($r = 0.39$; $p = 0.03$), bununla birlikte, DLCO-SFT veya YÇBT’de buzlu cam skorları ile DAS28’in diğer bileşenleri arasında bir korelasyon bulunmamış. Yani ESH ile RA-İAH arasında korelasyon bulunmuşken eklem hastalık aktivasyonu ile RA-İAH arasında korelasyon bulunmamış. Bu durumu immün sistem cevabının farklı yollarının akciğerlerde ve eklemlerde hasara neden olabileceği şeklinde yorumlamıştır(Paulin *et al.*, 2018). Biz de çalışmamızda başvuru anındaki 28 Eklem Hastalık Aktivite Skorunu (DAS28) hastalığı remisyonunda olanlar ve hastalık aktivitesi olanlar (düşük, orta, yüksek) şeklinde 2 gruba ayrılarak DAS28 kullanılarak eklem bulguları ile RA-İAH’nın ilişkisine baktık. RA-İAH grubunda 4 (%50) hastanın hastalık aktivasyonu varken 4’ünün (%50) hastalığı remisyondaydı. RA-İAH olmayan grupta ise remisyonunda olan hasta sayısı 60 (%75,95) olup RA-İAH grubuna göre daha fazla oranda hasta remisyondaydı ve hastalık aktivasyonu olan hasta sayısı 19 (%24,05) olup RA-İAH grubuna göre daha az oranda hastanın eklem aktivasyon bulguları vardı. Bu iki grup arasındaki oranların farklı olması literatürle uyumlu olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$).

RA hastalarında eklem dışı tutulum %18 ile %41 arasında değişmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin artması ile RA hastalık aktivitesi son yıllarda kontrol altına alınmış ve ciddi eklem dışı tutulum azalmıştır(Marcucci *et al.*, 2018). Eklem dışı tutulumunda en iyi bilinen risk faktörleri anti-CCP, RF, erkek cinsiyet ve ANA pozitifliğidir. RA'nın eklem dışı tutulumu yetersiz tedavi ve inflamatuvar sürecin uzun sürmesiyle ortaya çıkabilir(Giles, 2019). Biz çalışmamızda akciğer dışı sistemik organ tutulumuna baktığımızda RA-İAH olmayan ve olan grupla aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Zhang ve ark. RA-İAH hastalarını içeren bir çalışmada hastaların %41’inde solunum sistemiyle ilgili öksürük gibi şikayet ya da oskültasyonda ral duyulduğunu bildirmiş(Zhang *et al.*, 2017). Rocha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %70,2 hastada akciğer oskültasyonunda ral duyulmuş(Rocha-Muñoz *et al.*, 2015). VECTOR adındaki elektronik steteskop benzeri bir alet RA-İAH hastalarındaki selofan ralleri %85 oranında saptayabilir(Manfredi *et al.*, 2019). Bizim çalışmamızda akciğer oskültasyonunda selofan ral duyulup duyulmadığına göre iki grup karşılaştırıldığında

RA-İAH grubunda hastaların %50'sinde selofan ral varken RA-İAH olmayan grupta hastaların %12,66'sında selofan ral duyuldu. Oran olarak literatürle uyumlu olsa da bu oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak selofan ral varlığının RA-İAH açısından risk faktörü olup olmadığını anlamak için Odds Ratio bakıldığında selofan ral varlığında RA-İAH olma ihtimali 6,9 kat (%95 CI: 1,485-32,07) artmış bulundu ($p=0,021$). RA hastalarında İAH semptom vermeden gelişebilir ve mortaliteyi artıran ciddi bir durumdur(Ha, Lee and Kang, 2018). Çalışmamızdaki bu sonuç anamnez, fizik muayene ve romatolojide akılcı tetkik isteme konusundaki hayati önemi tekrar vurgulamış oldu. Klinisyen bir RA hastasını periyodik olarak RA-İAH açısından sorgulamalı ve eğer gerek görürse ileri tetkik istemelidir. Hatta teknolojik gelişmeleri yakından takip etmelidir. VECTOR adındaki elektronik steteskop benzeri bir alet RA-İAH hastalarındaki selofan ralleri %85 oranında saptayabilmiş(Manfredi *et al.*, 2019). Alsmadi ve ark. yapay sinir ağları tabanlı akciğer oskültasyon bulgularını sınıflandırmak için geliştirdikleri bir yapay zeka modelinde %96 hassasiyete ulaşmış(Alsmadi and Kahya, 2008).

HSP 90/70 'ın serum ve bronkoalveolar lavajda RA-İAH tanısındaki spesifitesi %90 bulunmuştur.Ayrıca RA-İAH'ı IPF'den ayırt etmekte yardımcı olmaktadır. RA-İAH gelişmemiş hastalarda normal seviyelerde bulunmaktadır(Amigues, Ramadurai and Swigris, 2019). Bu nedenle anti-CCP gibi risk faktörü gibi değil, tanıda kullanılması ön plandadır. Henüz rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır. İlerleyen zamanda RA-İAH tanısında rutin pratiğe girebilecek bir biyomarkerdir. Biz de henüz klinik pratiğimizde HSP90/70 biyomarkerını kullanmamaktayız. Ancak rutin kullanıma girdiğinde anti-CCP veya RF veya ANA pozitifliği veya sigara içiciliği gibi risk faktörü olan ancak henüz RA-İAH gelişmemiş hastaların bu biomarker ile taranması yakın gelecekte sağlanabilir.

RA-İAH tanısına yardımcı testlerden biri de DLCO-SFT'dir. Bu hastalarda fibrozis nedeniyle FEV1/FVC oranında artma, akciğer volümünde azalma, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma görülmesi beklenir. Banks ve ark. 342 RA hastası ile yaptığı çalışmada RA-İAH ve sigara içiciliğinin SFT sonuçlarını etkilediğini bildirmiş('An Epidemiological and Clinical Investigation of Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis', 1992).Song ve ark. 84

RA-İAH UİP paternine sahip hastaların seyrini retrospektif olarak incelemiştir. Bu hastaların 6 aylık FVC ve DLCO'daki düşüşlerinin mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır(Song *et al.*, 2013). Zamora ve ark. 181 RA-İAH tanılı hastadan oluşan tek merkezli bir kohort çalışmasında başlangıç DLCO seviyesinin düşük olmasını mortalite ile ilişkili bulmuştur(Zamora-Legoff *et al.*, 2017). Solomon ve ark. YÇBT ile tanı almış 108 UİP, 29 NSİP toplamda 137 RA-İAH hastasından oluşan kohort çalışmasında herhangi bir zamanda FVC'deki %10'dan fazla düşüşün mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Solomon *et al.*, 2016). Bizim çalışmamızda RA-İAH olmayan grupta FVC 86,5 [22,5], RA-İAH grubunda 72 [26] bulundu. Literatürle uyumlu şekilde FVC; RA-İAH grubunda daha düşüktü ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. DLCO; RA-İAH grubunda 63 [22], RA-İAH olmayan grupta 85 [21] bulundu. Yine literatürle uyumlu şekilde DLCO, RA-İAH grubunda daha düşüktü ancak istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,063$). Total kapasite ve rezidüel volüm RA-İAH olmayan ve RA-İAH olan grupta sırasıyla 88 [20], 75 [33]; 103 [37], 71 [45] olup RA-İAH grubunda beklenildiği gibi daha düşüktü. Total kapasite ve rezidüel volüm için iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı ($p=0,019$, $p=0,018$). Tüm İAH hastalarında DLCO'da bir miktar düşüş beklenir, bu düşüş İAH'a özgü bir düşüş olmayabilir, DLCO tek başına İAH tanısı koydurmaz ancak tanıya ve prognozu belirlemeye yardımcı bir kriter olabilir. Selofan ral varlığı, RF pozitifliği, erkek cinsiyet olmak gibi RA-İAH risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmeli, selofan rali yoksa dahi RA hastalarından yılda 1 kez DLCO görülmesi ve eskisi ile karşılaştırılmasının asemptomatik seyreden RA-İAH tanısını koymada yardımcı olacağı savunulmaktadır(Conway *et al.*, 2014)ır(Ciancio *et al.*, 2019).

İlaçların, özellikle MTX'in indüklediği pnömoni literatürde sık tartışılmıştır. Roubille ve ark. RA'da DMARDs ve biyolojik ajanlar tarafından indüklenen veya şiddetlenen İAH hakkında 910 yayını tarayıp 88 referanstan oluşan sistematik derlemesinde MTX ilişkili 32, anti-TNF ilişkili 27, leflunomid ilişkili 12, tocilizumab ilişkili 5, sulfasalazin için 4, azatioprin için 3 adet yayını olduğunu bildirmiştir(Roubille and Haraoui, 2014).

RA ve RA-İAH tedavisinde MTX da kullanılabilir. Akut hipersensitivite pnömonisi MTX'in en iyi bilinen yan etkisidir ancak RA hastalarında RA-İAH

gelişimi gibi kronik pulmoner toksisiteye yol açıp açmayacağını araştırmak için Dawson ve arkadaşları 55 RA hastasını MTX ile tedavi ederken 73 RA kontrol hastasında tedavide MTX kullanmadan 2 yıl boyunca HRCT, DLCO-SFT ile kontrol etti. MTX ile tedavi edilen hastaların %20'sinde pulmoner fibrozis tespit edilirken MTX kullanmayan grupta bu oran %23 bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamış. 2 yıl sonunda DLCO ve FVC değerlerinde de iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış(Dawson *et al.*, 2002). Conway ve ark. 22 kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde solunumsal yan etkileri hafif artmış (RR=1,1), solunum enfeksiyonu geçirilmesini hafif artmış (RR=1,11) bulmuş ancak solunumsal sebeplere bağlı ölüm ve enfeksiyon dışı solunumsal yan etkileri fazla bulmamış. Sadece pnömonitis açısından bakıldığında risk anlamlı bulunmuş (RR=7,8)(Conway *et al.*, 2014). Kiely ve ark. ilki 25 yıl, ikincisi 10 yıl hasta takibi yapılan 2 kohort çalışmasındaki toplam 2701 yeni tanı RA hastaları birleştirilip İAH gelişimine MTX'in etkisi olup olmadığını araştırmış. MTX kullanan grupta %2,5; MTX kullanmayan grupta %4,8 oranında RA-İAH gelişmiş. Sonuç olarak RA'da MTX tedavisi RA-İAH gelişmesi riskini artırmamış; aksine MTX kullanımının RA-İAH başlangıcını geciktirebileceğini bildirmiş(Kiely *et al.*, 2019). RA'ya mı MTX'e mi bağlı İAH geliştiğini anlamının bir yolu araştıran D'Elia, yaptığı bir çalışmada RA'da BAL yapıldığında nötrofillerin daha ağırlıklı olduğunu, MTX'a bağlı pnömonitis gelişmişse BAL sıvısının aşırı duyarlılık pnömonisinin özelliklerini gösterdiğini yani lenfositlerin daha fazla arttığını bildirmiş(D'Elia, 2014). Bizim çalışmamızda RA-İAH tanısı almamış 40 (%50,63) hasta MTX kullanmaktayken RA-İAH grubunda 1 (%12,5) hasta MTX kullanmaktaydı. RA ile takip edilen hastaların yaklaşık %50'sinde MTX kullanılırken RA-İAH grubunda MTX kullanımının yaklaşık %12 olması literatürle uyumlu, beklenen bir durumdu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Diğer yandan RA-İAH grubundaki toplam 8 hastanın 5'i (%62,5) RA tedavisi sürecinde, herhangi bir dönemde MTX kullanmışlardı. RA-İAH tanısı anında 5 hastanın 4'ü MTX kullanmaktaydı, 1'inde daha önce MTX'a bağlı sitopeni geliştiğinden leflunomide geçilmişti. RA-İAH nedenli UIP paterni olan 3 hastanın MTX tedavisi sonlandırılmışken; NSİP paterni olan 1 hastanın kliniği ve kontrol BT'lerine göre stabil seyrettiği gözlenmiş ve MTX'a devam edilmişti. Haslardan hiçbirine BAL yapılmamıştı. Görüldüğü gibi RA tedavisinde kullanılan

MTX, RA-İAH gelişimini indüklemekle de suçlanmaktadır. Bununla beraber RA'da MTX kullanımının RA-İAH gelişimini geciktireceğine ve İAH'a karşı koruyucu olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. Henüz RA-İAH için fikir birliği sağlayacak çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar yayınlanmadığından, şimdilik bizim çalışmamızda örneği olduğu gibi, RA tedavisi için MTX kullanmış/kullanan hastada İAH gelişirse MTX kullanımın kontrendike olduğu anlamına gelmez. Bu durumda tedavi hastanın klinik durumu ve özgeçmişine göre klinisyen tarafından belirlenir.

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde sadece MTX'e bağlı değil, diğer ajanlara bağlı da İAH gelişebilir. Takeuchi ve ark. tarafından RA tanılı 5.000 Japon hastada bir anti-TNF ajan olan infliksimabın güvenlik profilinin pazarlama sonrası gözetimi yapılmış. Hastaların %0,5'inde infliksimaba bağlı interstisyel pnömoni gelişmiş(Takeuchi *et al.*, 2008). Koike ve ark. Japonya'da bir diğer anti-TNF ajan olarak etanercept kullanan tüm RA hastalarını, 6 aylık pazarlama sonrası sürveyans değerlendirmesi için 2 yıl boyunca takip ederek yaptığı çalışmada 77 (%0,6) hastada İAH geliştiğini bildirmiş(Koike *et al.*, 2011). Dixon ve ark. tarafından yapılmış RA-İAH hastalarında anti-TNF ajanlarının mortalite üzerine etkisini DMARDs'lar ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmada; anti-TNF ile tedavi edilen RA-İAH'da mortalite DMARDs'lara kıyasla artmamış(Dixon *et al.*, 2010). Ancak Huang ve arkadaşlarının yaptığı anti-TNF tedavisinin RA-İAH üzerine etkisini araştıran 7 çalışma ve 28 olgu sunumunu kapsayan meta analizde anti-TNF kullanımının RA-İAH'da semptomları ve mortaliteyi artırdığını bildirmiş(Huang *et al.*, 2019). Bizim çalışmamızda RA-İAH olmayan grupta anti-TNF kullanan 6 (%7,59) hasta varken RA-İAH grubunda anti-TNF kullanan hasta yoktu. RA-İAH tanısı alan hastalar RA tedavi süreci boyunca hiç anti-TNF kullanmamışlardı. RA-İAH grubunda RA tedavi sürecinde leflunomid alan 3 hasta vardı. 2 hastanın RA-İAH takibi yapılırken tedavi değiştirilmeden leflunomide devam edildi. 1 hastanın leflunomid tedavisine ara verilerek rituksimaba geçildi.

RA-İAH için üzerinde uzlaşarak kabul edilmiş bir tedavi şekli, protokolü bulunmamaktadır. Kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen ilk sırada steroid başlanması tercih edilmektedir. 0,5-1 mg/kg/gün ile başlanır. Cevap genelde 3 ay içinde belli olur. Klinisyenin hastanın kliniğini değerlendirmesine göre haftalar ya da

aylar içinde dozu azaltılır. Steroide ek olarak kullanılabilen ilaçlar; siklofosfamid (100-120 mg/gün, oral yol ile), azatioprin (3 mg/kg-max 200 mg/gün olacak şekilde), hidroksiklorokin, d-penisilamin, mikofenolat mofetil ve siklosporindir. Yanıt alınamayan durumlarda ise pulse steroid verilebilir. Rituksimab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH için başarılı bulunmuştur(Paulin *et al.*, 2017).

Fischer ve ark. tarafından küçük serilerde konnektif bağ doku hastalıklarına bağlı gelişen İAH olgularında MMF'nin işe yaradığından yola çıkılarak yaptıkları retrospektif çalışmada 125 konnektif bağ doku hastalığına bağlı İAH gelişmiş 125 hastanın 18'i RA-İAH idi. Ortalama 2,5 yıl takip sürecinde beklenen FVC ve DLCO seviyelerinde anlamlı iyileşme olduğunu yada stabil seyrettiğini bildirdi(Fischer *et al.*, 2013). MMF veya azatioprin ilk basamak tedavi olan steroidde yanıt alınmazsa veya yan etki durumunda başlanabilir. Ancak RA-İAH tedavisinde MMF için yapılmış randomize, kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle RA-İAH tedavisinde rutin kullanımda değildir. Bizim çalışmamızda RA-İAH tedavisi için MMF alan hastamız bulunmamaktaydı.

Yusof ve ark. tarafından 10 yıllık bir kohort çalışması rituksimab (RTX) verilmiş 56'sı RA-İAH olduğu bilinen toplam 700 RA hastasını kapsamakta olup 10 yıllık takipte 3 hastada (insidans:%0,4) RA-İAH gelişmiş(Yusof *et al.*, 2017). Vadillo ve ark. 68 RA-İAH tanısı ile RTX almış hastaları 10 yıl süre ile izlemişler. 68 hastanın 42'sinin hastalık aktivitesi kötüleşmiş. Bu kötüleşmenin %50'si ilk 1,75 yıl içinde olmuş. RTX alan grup almayan gruba göre daha yavaş kötüleşmişlerdir(Vadillo *et al.*, 2020). Bizim çalışmamızda RA-İAH grubunda 3 (%37,5) hasta RTX alırken, RA-İAH olmayan grupta 1 (%1,27) hasta RTX alıyordu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı(**p=0,002**) Bu farkın anlamlı çıkmasındaki sebep RTX'in İAH'ı indüklemesi değil, RA-İAH hastalarında tedavi için RTX verilmiş olmasıydı. Çalışmamızdaki İAH gelişen 3 hastada MTX kesilip RTX, 1 hastada leflunomid kesilip RTX, 1 hastada azatioprin kesilip RTX başlandı. 1 hasta oral MTX alırken kliniği stabil kabul edilip subkutan MTX'a geçildi. 1 hasta da aynı şekilde leflunomid kullanırken tedavisi değiştirilmeyip takibe alındı. RA-İAH grubundaki 6 hasta (%75) prednol kullanıyordu.

‘Oral MTX preparatlarının boyutları küçük olup aynı gün birden fazla tablet içildiğinden; MTX’a bağı akut hipersensitivite pnömonisi ilacı içerken aspirasyona sekonder gelişen bir etki mekanizması ile açıklanabilir mi?’ sorusu için literatür taraması yaptığımızda MTX konulu çalışmalarda kullanım yolundan ziyade ortalama doz bilgileri ifade edilmiş olduğu görüldü.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı kesitsel retrospektif bir çalışma olmasıydı. Bununla beraber tespit edilmiş RA-İAH hasta sayısı literatürle uyumlu ancak iki grup arasında karşılaştırma yapmak için sayıca azdı.



6. SONUÇ

87 hastanın 4'ü kadın, 4'ü erkek cinsiyet olmak üzere 8'inde RA-İAH tespit edildi. 2'si nonspesifik interstisyel pnömoni, 5'i olağan interstisyel pnömoni, 1'i RA'ya bağlı nodül ile uyumluydu. RA hastalarında İAH semptom vermeden gelişebilir ve mortaliteyi artıran ciddi bir durumdur.

Selofan ral varlığında RA-İAH rastlanma ihtimali 6,9 kat (%95 CI: 1,485-32,07) yüksek bulundu ($p=0,021$). Çalışmamızdaki bu sonuç anamnez, fizik muayene ve romatolojide akılcı tetkik isteme konusundaki hayati önemi tekrar vurgulamış oldu. Klinisyen bir RA hastasını periyodik olarak RA-İAH açısından sorgulamalı ve eğer gerek görürse ileri tetkik istemelidir.

İAH olan grupta rezidüel volüm ($p=0,018$), total kapasite ($p=0,019$), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ($p=0,063$) diğer gruba göre daha düşük bulundu. DLCO tek başına İAH tanısı koydurmaz ancak tanıya ve prognozu belirlemede yardımcı bir kriter olabilir. RA hastalarına yılda 1 kez DLCO görülmesi ve eskisi ile karşılaştırılması asemptomatik seyreden RA-İAH tanısını koymada yardımcı olabilir.

İAH tanısı alan 8 hastadan 5'i İAH tanısı almadan önce metotreksat kullanmıştı. 3 hastada metotreksat kesilip rituksimab, 1 hastada leflunomid kesilip rituksimab, 1 hastada azatioprin kesilip rituksimab başlandı. 1 hasta oral metotreksat alırken kliniği stabil kabul edilip subkutan metotreksata geçildi. MTX'ın RA-İAH ilişkisi tartışmalıdır. Klinisyenin hastanın kliniği ve hikayesine göre tedaviyi düzenlemesi gerekir. Rituksimab tedavisi küçük vaka serilerinde ciddi refrakter RA-İAH için başarılı bulunmuştur.

Mortaliteyi artıran ve sinsi başlangıçlı olabilen RA-İAH tanısında geç kalınmaması için selofan ral, anti-CCP, RF pozitifliği, sigara içiciliği, erkek cinsiyet ve yaşlı olmak gibi risk faktörleri RA tanısında varsa DLCO-SFT, YÇBT gibi ileri tetkikler istenebilir.

RA-İAH tedavisinde genel kabul görmüş bir seçenek için daha fazla sayıda randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

- Akar, S. *et al.* (2004) 'The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey', *Clinical and experimental rheumatology*, **22**(4), pp. 416–420.
- Alarcón, G. S. *et al.* (1997) 'Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group', *Annals of internal medicine*, **127**(5), pp. 356–364.
- Aletaha, D. *et al.* (2010) '2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative', *Arthritis and rheumatism*, **62**(9), pp. 2569–2581.
- Alsmadi, S. and Kahya, Y. P. (2008) 'Design of a DSP-based instrument for real-time classification of pulmonary sounds', *Computers in Biology and Medicine*, pp. 53–61. doi: 10.1016/j.combiomed.2007.07.001.
- Amigues, I., Ramadurai, D. and Swigris, J. J. (2019) 'Current Perspectives On Emerging Biomarkers For Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease', *Open access rheumatology : research and reviews*, **11**, pp. 229–235.
- 'An Epidemiological and Clinical Investigation of Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis' (1992) *QJM: An International Journal of Medicine*. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068716.
- Assayag, D. *et al.* (2014) 'Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern', *Radiology*, **270**(2), pp. 583–588.
- Assayag, D., Lee, J. S. and King, T. E., Jr (2014) 'Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review', *Medicina*, **74**(2), pp. 158–165.
- Balbir-Gurman, A. *et al.* (2006) 'Rheumatoid Pleural Effusion', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, pp. 368–378. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.002.
- Bas, S. *et al.* (2002) 'Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors', *Rheumatology*, **41**(7), pp. 809–814.
- Bongartz, T. *et al.* (2007) 'Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, pp. 70–75. doi: 10.1093/rheumatology/kel202.
- Bongartz, T. *et al.* (2010) 'Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study', *Arthritis & Rheumatism*, pp. 1583–1591. doi: 10.1002/art.27405.
- Box, S. A. and Pullar, T. (1997) 'Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis', *British journal of rheumatology*, **36**(3), pp. 382–386.

Breedveld, F. C. and Dayer, J. M. (2000) 'Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis', *Annals of the rheumatic diseases*, **59**(11), pp. 841–849.

Brown, K. K. (2007) 'Roger S. Mitchell Lecture. Rheumatoid Lung Disease', *Proceedings of the American Thoracic Society*, pp. 443–448. doi: 10.1513/pats.200703-045ms.

Burmester, G. R. *et al.* (2014) 'A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study)', *Annals of the rheumatic diseases*, **73**(1), pp. 69–74.

Chen, J. *et al.* (2015) 'Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, **67**(1), pp. 28–38.

Choulaki, C. *et al.* (2015) 'Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis', *Arthritis research & therapy*, **17**, p. 257.

Ciancio, N. *et al.* (2019) 'Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases', *Multidisciplinary respiratory medicine*, **14**, p. 17.

Conway, R. *et al.* (2014) 'Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, **66**(4), pp. 803–812.

Cortet, B. *et al.* (1997) 'Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis', *Annals of the rheumatic diseases*, **56**(10), pp. 596–600.

Dawson, J. K. *et al.* (2002) 'Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests', *Rheumatology*, **41**(3), pp. 262–267.

Deane, K. D. *et al.* (2017) 'Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis', *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, pp. 3–18. doi: 10.1016/j.berh.2017.08.003.

Deighton, C. and Criswell, L. A. (2006) 'Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis', *Current Rheumatology Reports*, pp. 394–400. doi: 10.1007/s11926-006-0071-x.

D'Elia, T. (2014) 'Methotrexate-induced pneumonitis: heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis', *Inflammation & allergy drug targets*, **13**(1), pp. 25–33.

- Demoly, P. and Chung, K. F. (1998) 'Pharmacology of corticosteroids', *Respiratory Medicine*, pp. 385–394. doi: 10.1016/s0954-6111(98)90280-3.
- DeQuattro, K. and Imboden, J. B. (2017) 'Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, pp. 561–571. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.005.
- Dixon, W. G. *et al.* (2010) 'Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register', *Annals of the rheumatic diseases*, **69**(6), pp. 1086–1091.
- Dougados, M. *et al.* (2014) 'Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA)', *Annals of the rheumatic diseases*, **73**(1), pp. 62–68.
- Duarte, A. C., Porter, J. C. and Leandro, M. J. (2019) 'The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment', *Rheumatology*, **58**(11), pp. 2031–2038.
- Elewaut, D. (2005) 'Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition (in 2 volumes). Edited by E. D. Harris Jr, R. C. Budd, G. S. Firestein *et al.* Elsevier Saunders, 2004. 1916 pp. ISBN 0721601413', *Rheumatology*, pp. 566–566. doi: 10.1093/rheumatology/keh563.
- El-Gabalawy, H. S. (2017) 'Synovial Fluid Analyses, Synovial Biopsy, and Synovial Pathology', *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, pp. 784–801.e4. doi: 10.1016/b978-0-323-31696-5.00053-x.
- Entezami, P. *et al.* (2011) 'Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis', *Hand clinics*, **27**(1), pp. 1–10.
- Fabien, N. *et al.* (2008) 'Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study', *Clinical reviews in allergy & immunology*, **34**(1), pp. 40–44.
- Fischer, A. *et al.* (2013) 'Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease', *The Journal of rheumatology*, **40**(5), pp. 640–646.
- Flaherty, K. R. and Martinez, F. J. (2006) 'Nonspecific interstitial pneumonia', *Seminars in respiratory and critical care medicine*, **27**(6), pp. 652–658.
- Fleischmann, R. *et al.* (2012) 'Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis', *The New England journal of medicine*, **367**(6), pp. 495–507.
- Fujimoto, K. (2018) 'Radiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases in Patients with Connective Tissue Disease: Focus on Rheumatoid Arthritis', *Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis*, pp. 117–140. doi: 10.1007/978-981-10-6750-1_8.

- Genovese, M. C. *et al.* (2005) 'Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition', *The New England journal of medicine*, **353**(11), pp. 1114–1123.
- Giles, J. T. (2019) 'Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention', *Clinical Therapeutics*, pp. 1246–1255. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.018.
- Gilligan, D. M. *et al.* (1990) 'Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease', *Thorax*, **45**(8), pp. 591–596.
- Gochuico, B. R. (2008) 'Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis', *Archives of Internal Medicine*, p. 159. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59.
- Goldman, L. and Schafer, A. I. (2015) *Goldman-Cecil Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Ha, Y.-J., Lee, Y. J. and Kang, E. H. (2018) 'Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment', *BioMed Research International*, pp. 1–19. doi: 10.1155/2018/6930297.
- Hochberg, M. C. *et al.* (2014) *Rheumatology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hoovestol, R. A. and Mikuls, T. R. (2011) 'Environmental Exposures and Rheumatoid Arthritis Risk', *Current Rheumatology Reports*, pp. 431–439. doi: 10.1007/s11926-011-0203-9.
- Huang, Y. *et al.* (2019) 'Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon?', *Drug Design, Development and Therapy*, pp. 2111–2125. doi: 10.2147/dddt.s204730.
- Hyldgaard, C. *et al.* (2017) 'A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality', *Annals of the Rheumatic Diseases*, pp. 1700–1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
- Hyldgaard, C. *et al.* (2019) 'Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality', *Respiration*, pp. 455–460. doi: 10.1159/000502551.
- Institute, N. C. and National Cancer Institute (2020) 'Cryptogenic Organizing Pneumonia', *Definitions*. doi: 10.32388/e0dyez.
- Kakutani, T. *et al.* (2020) 'Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, **30**(3), pp. 458–464.
- Karie, S. *et al.* (2008) 'Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study', *Rheumatology*, **47**(3), pp. 350–354.

- Karlson, E. W. *et al.* (1999) 'A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals', *Arthritis and rheumatism*, **42**(5), pp. 910–917.
- Kazerooni, E. A. *et al.* (1997) 'Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring', *AJR. American journal of roentgenology*, **169**(4), pp. 977–983.
- Kelly, C. *et al.* (2016) 'Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases', *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, pp. 870–888. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.004.
- Kelly, C. A. *et al.* (2014) 'Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study', *Rheumatology*, **53**(9), pp. 1676–1682.
- Kiely, P. *et al.* (2019) 'Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts', *BMJ open*, **9**(5), p. e028466.
- Kim, E. J. *et al.* (2010) 'Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, **35**(6), pp. 1322–1328.
- Kim, E. J., Collard, H. R. and King, T. E., Jr (2009) 'Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern', *Chest*, **136**(5), pp. 1397–1405.
- Kim, S. C., Liu, J. and Solomon, D. H. (2014) 'The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, pp. 1091–1095. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203343.
- Klareskog, L. *et al.* (2006) 'Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis', *Nature clinical practice. Rheumatology*, **2**(8), pp. 425–433.
- Koike, T. *et al.* (2011) 'Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis', *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, **21**(4), pp. 343–351.
- Lee, H.-K. *et al.* (2005) 'Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *Chest*, **127**(6), pp. 2019–2027.
- Lehtinen, J. T. *et al.* (2000) 'Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study', *The Journal of rheumatology*, **27**(2), pp. 347–350.
- Liao, K. P., Alfredsson, L. and Karlson, E. W. (2009) 'Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis', *Current Opinion in Rheumatology*, pp. 279–283. doi: 10.1097/bor.0b013e32832a2e16.

- Lineker, S. *et al.* (1999) 'Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis', *The Journal of rheumatology*, **26**(5), pp. 1052–1057.
- Madan, K. (2018) 'Idiopathic Interstitial Pneumonias: Clinical Diagnosis and Management Issues', *Clinico Radiological Series: Imaging of Interstitial Lung Diseases*, pp. 72–72. doi: 10.5005/jp/books/13047_7.
- Maini, R. N. (2010) 'Rheumatoid arthritis', *Oxford Textbook of Medicine*, pp. 3579–3602. doi: 10.1093/med/9780199204854.003.1905_update_002.
- Manfredi, A. *et al.* (2019) 'Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAte validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device)', *BMC pulmonary medicine*, **19**(1), p. 111.
- Marcucci, E. *et al.* (2018) 'Extra-articular rheumatoid arthritis', *Reumatismo*, pp. 212–224. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1106.
- Marmor, M. F. and Hu, J. (2014) 'Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy', *JAMA ophthalmology*, **132**(9), pp. 1105–1112.
- Massey, H., Darby, M. and Edey, A. (2013) 'Thoracic complications of rheumatoid disease', *Clinical Radiology*, pp. 293–301. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.007.
- Mathew, A. J., Danda, D. and Conaghan, P. G. (2016) 'MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis', *Current opinion in rheumatology*, **28**(3), pp. 323–329.
- McInnes, I. B. and Schett, G. (2011) 'The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis', *New England Journal of Medicine*, pp. 2205–2219. doi: 10.1056/nejmra1004965.
- Myasoedova, E. and Gabriel, S. E. (2017) 'Overview of rheumatoid arthritis and mortality in relation to cardiovascular disease', *Handbook of Cardiovascular Disease Management in Rheumatoid Arthritis*, pp. 1–17. doi: 10.1007/978-3-319-26782-1_1.
- Nakamura, Y. *et al.* (2012) 'Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases', *Respiratory medicine*, **106**(8), pp. 1164–1169.
- Nakano, M. *et al.* (1998) 'Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis', *Clinical nephrology*, **50**(3), pp. 154–160.
- Olson, A. L. *et al.* (2011) 'Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality', *American journal of respiratory and critical care medicine*, **183**(3), pp. 372–378.
- Pacheco, T. R. K. and Fuzii, H. T. (2019) 'Clinical Evaluation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Infections Caused by Epstein Barr and Parvovirus B19', *Blucher Medical Proceedings*. doi: 10.5151/sbr2019-368.
- Panush, R. S., Franco, A. E. and Schur, P. H. (1971) 'Rheumatoid arthritis associated

with eosinophilia', *Annals of internal medicine*, **75**(2), pp. 199–205.

Paulin, F. *et al.* (2015) 'Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms', *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, **67**(5), pp. 280–286.

Paulin, F. *et al.* (2017) 'Practical Approach to the Evaluation and Management of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Based on its Proven and Hypothetical Mechanisms', *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, **69**(5), pp. 235–242.

Paulin, F. *et al.* (2018) 'Correlation between Lung and Joint Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Cross-Sectional Study', *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, **70**(2), pp. 76–81.

Perez, T. *et al.* (1991) '[Pleuro-pulmonary manifestations of rheumatoid polyarthritis]', *Revue des maladies respiratoires*, **8**(2), pp. 169–189.

Peschken, C. A. and Esdaile, J. M. (1999) 'Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, pp. 368–391. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80003-1.

Raghu, G. *et al.* (2011) 'An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management', *American journal of respiratory and critical care medicine*, **183**(6), pp. 788–824.

Raghu, G. *et al.* (2015) 'An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, pp. e3–e19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063st.

Rajasekaran, B. A. *et al.* (2001) 'Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis', *Rheumatology*, **40**(9), pp. 1022–1025.

Ramwadhoebe, T. H. *et al.* (2019) 'Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, pp. 1075–1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428.

Reynisdottir, G. *et al.* (2014) 'Structural Changes and Antibody Enrichment in the Lungs Are Early Features of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis', *Arthritis & Rheumatology*, pp. 31–39. doi: 10.1002/art.38201.

Rocha-Muñoz, A. D. *et al.* (2015) 'Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Severity of Interstitial Lung Disease in Women with Rheumatoid Arthritis', *Journal of immunology research*, 2015, p. 151626.

Rojas-Serrano, J. *et al.* (2012) 'Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis:

evolution after treatment', *Reumatologia clinica*, **8**(2), pp. 68–71.

Roubille, C. and Haraoui, B. (2014) 'Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, pp. 613–626. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005.

Scally, S. W. *et al.* (2013) 'A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis', *The Journal of experimental medicine*, **210**(12), pp. 2569–2582.

Scott, D. L. and Kingsley, G. H. (2006) 'Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis', *The New England journal of medicine*, **355**(7), pp. 704–712.

Scott, D. L., Wolfe, F. and Huizinga, T. W. J. (2010) 'Rheumatoid arthritis', *The Lancet*, **376**(9746), pp. 1094–1108.

Semble, E. L. (1995) 'Rheumatoid arthritis: New approaches for its evaluation and management', *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, pp. 190–201. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80029-8.

Sharma, A., Ali, M. and Arya, V. (2019) 'Lymphoid interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, **58**(5), p. 928.

Silman, A. J. and Hochberg, M. C. (2009) 'Descriptive Epidemiology of Rheumatoid Arthritis', *Rheumatoid Arthritis*, pp. 15–22. doi: 10.1016/b978-032305475-1.50008-2.

Silman, A. J. and Pearson, J. E. (2002) 'Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis', *Arthritis research*, 4 Suppl 3, pp. S265–72.

Singh, J. A. *et al.* (2012) '2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis', *Arthritis care & research*, **64**(5), pp. 625–639.

Smolen, J. S. and Steiner, G. (2003) 'Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis', *Nature Reviews Drug Discovery*, pp. 473–488. doi: 10.1038/nrd1109.

Solomon, J. J. *et al.* (2013) 'Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD)', *Respiratory medicine*, **107**(8), pp. 1247–1252.

Solomon, J. J. *et al.* (2016) 'Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, **47**(2), pp. 588–596.

Song, J. W. *et al.* (2013) 'Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other*

Granulomatous Disorders, 30(2), pp. 103–112.

Spector, T. D. (1990) 'Rheumatoid arthritis', *Rheumatic diseases clinics of North America*, **16**(3), pp. 513–537.

Starkebaum, G. (2007) 'Rheumatoid arthritis and lymphoma: risky business for B cells', *The Journal of rheumatology*, pp. 243–246.

Stothard, J. (2011) 'Rheumatoid arthritis of the hand and wrist', *Oxford Medicine Online*. doi: 10.1093/med/9780199550647.003.006005.

Sullivan, P. W. *et al.* (2010) 'Influence of Rheumatoid Arthritis on Employment, Function, and Productivity in a Nationally Representative Sample in the United States', *The Journal of Rheumatology*, pp. 544–549. doi: 10.3899/jrheum.081306.

Swigris, J. J. *et al.* (2002) 'Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review', *Chest*, **122**(6), pp. 2150–2164.

Takeuchi, T. *et al.* (2008) 'Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis', *Annals of the rheumatic diseases*, **67**(2), pp. 189–194.

Vadillo, C. *et al.* (2020) 'Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry', *Rheumatology*. doi: 10.1093/rheumatology/kez673.

Voskuyl, A. E. *et al.* (1996) 'Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study', *Annals of the rheumatic diseases*, **55**(3), pp. 190–192.

Vries-Bouwstra, J. K. de *et al.* (2008) 'Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: Association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies', *Arthritis & Rheumatism*, pp. 1293–1298. doi: 10.1002/art.23439.

Weinblatt, M. E. *et al.* (2003) 'Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial', *Arthritis and rheumatism*, **48**(1), pp. 35–45.

Wessels, J. A. M., Huizinga, T. W. J. and Guchelaar, H.-J. (2008) 'Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, **47**(3), pp. 249–255.

Wuyts, W. A. *et al.* (2014) 'Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic?', *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, **23**(133), pp. 308–319.

Yamakawa, H. *et al.* (2019) 'Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of

idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria', *Journal of thoracic disease*, **11**(12), pp. 5247–5257.

Yang, C.-A. and Chiang, B.-L. (2015) 'Inflammasomes and human autoimmunity: A comprehensive review', *Journal of autoimmunity*, **61**, pp. 1–8.

Yoshinouchi, T. *et al.* (2005) 'Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis', *Rheumatology international*, **26**(2), pp. 121–125.

Yusof, M. Y. M. *et al.* (2017) 'Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre', *Rheumatology*, pp. 1348–1357. doi: 10.1093/rheumatology/kex072.

Zamora-Legoff, J. A. *et al.* (2017) 'Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, **56**(3), pp. 344–350.

Zhang, Y. *et al.* (2017) 'Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease', *Clinical rheumatology*, **36**(4), pp. 817–823.

Zou, Y.-Q. *et al.* (2012) 'The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China', *Rheumatology international*, **32**(3), pp. 669–673.