

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

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA AKCİĞER
TUTULUMUNUN KIRILGANLIK VE KOGNİTİF
DİSFONKSİYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SAİME BÜŞRA ÖNCEL

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT YİĞİT

DENİZLİ 2024

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

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA AKCİĞER
TUTULUMUNUN KIRILGANLIK VE KOGNİTİF
DİSFONKSİYONA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SAİME BÜŞRA ÖNCEL

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT YİĞİT

DENİZLİ 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamızın en başından itibaren tüm desteği ve ilgisini hissettiğim, tecrübeleri ile bana yol gösteren çok değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat YİĞİT hocama,

Romatolojiyi bana sevdiren ve öğreten tüm hocalarıma,

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan değerli hocalarıma ve yandal asistanlarımıza,

Asistanlık hayatım boyunca keyifle çalıştığım başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere birlikte çalıştığımız tüm hekim arkadaşlarımıza ve diğer çalışma arkadaşlarımıza,

Hayatımın her anında yanımda olan, bana güvenen, varlıklarıyla güç katan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Saime Büşra ÖNCEL

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Akciğer Tutulumunun Kırılgnlık ve Kognitif Disfonksiyona Etkisi

Dr. Saime Büşra Öncel

Giriş: Romatoid artrit sinovit, kemik ve kıkırdak yıkımı ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnterstisyel akciğer hastalığı, romatoid artrit seyrinde ortaya çıkabilen önemli bir komplikasyondur. Kırılgnlık, fizyolojik rezerv ve işlevde azalma, savunmasızlığın artması ile karakterize bir sağlık problemidir. Bu sebeple bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığı varlığının romatoid artrit hastalarındaki kırılgnlık ve bilişsel fonksiyon üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 30-80 yaşları arasında 40 İAH olan ve 40 İAH olmayan toplamda 80 hasta dahil edildi. Hastalara kırılgnlığı ölçmek için FRAIL ve Edmonoton Kırılgnlık Ölçekleri, bilişsel durumu değerlendirmek için Mini Mental Durum Testi uygulandı. Hastalık aktivasyonlarını ölçmek için SDAI, DAS28-CRP ve RADAI-5 kullanıldı. Aynı zamanda osteoporoz ve kırılgnlık ilişkisini değerlendirmek için DEXA ve vitamin-D ölçümleri kaydedildi. İAH hastalarının YÇBT paternleri ve SFT-DLCO parametreleri de çalışma için kullanıldı. Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: İAH grubu hem FRAIL ($p=0,001$) hem Edmonoton ($p=0,004$) ölçeği ile daha yüksek kırılgnlık ve MMSE ile daha düşük bilişsel fonksiyon ($p=0,038$) sergilemişlerdir. Hastalık aktivite skorları her iki grupta benzerdir. Her iki grupta DEXA ve vitamin-D ile kırılgnlık ve bilişsel fonksiyon açısından istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılammıştır. UIP paterni daha yüksek kırılgnlık ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,045$). Hastalık aktivasyon skorları ve kırılgnlık pozitif korelasyon göstermiştir. Kırılgnlık arttıkça bilişsel fonksiyonda azalma görülmüştür.

Sonuç: İAH varlığı RA hastalarında kırılgnlığı artıran bir eklem dışı bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. RA ve sistemik bulgularının yönetimi kırılgnlığı, dolayısıyla engelliliği önlemede önemli bir araçtır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, İnterstisyel akciğer hastalığı, Kırılganlık, Bilişsel Durum

ABSTRACT

The Effect of Lung Involvement on Frailty and Cognitive Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis

Dr. Saime Büşra Öncel

Introduction: Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease characterized by synovitis, bone, and cartilage destruction. Interstitial lung disease is a significant complication that can occur during the course of rheumatoid arthritis. Frailty is a health problem characterized by a decrease in physiological reserves and function, leading to increased vulnerability. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effects of the presence of interstitial lung disease on frailty and cognitive function in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: A total of 80 patients, 40 with ILD and 40 without ILD, aged between 30 and 80 years, were included in the study. FRAIL and Edmonton Frailty Scales were administered to assess frailty, and the Mini Mental State Examination was used to evaluate cognitive status in patients. Disease activity was measured using SDAI, DAS28-CRP, and RADAI-5. Additionally, DEXA and vitamin D measurements were recorded to evaluate the relationship between osteoporosis and frailty. HRCT patterns and SFT-DLCO parameters of ILD patients were also utilized for the study. SPSS 25.0 software package was used for data analysis in the study.

Results: The ILD group exhibited higher frailty with both the FRAIL ($p=0.001$) and Edmonton ($p=0.004$) scales, as well as lower cognitive function assessed by MMSE ($p=0.038$). Disease activity scores were similar in both groups. No statistically significant results were found regarding frailty and cognitive function concerning DEXA and vitamin D in both groups. UIP pattern was found to be associated with higher frailty ($p=0.045$). Disease activity scores showed a positive correlation with frailty. A decrease in cognitive function was observed with increasing frailty.

Conclusion: The presence of ILD emerges as an extra-articular manifestation that increases frailty in RA patients. Managing RA and its systemic manifestations is an important tool in preventing frailty and thus disability.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Interstitial lung disease, Frailty, Cognitive Status

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit Tanımı.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji.....	2
2.3.1. Genetik Faktörler	2
2.3.2. Çevresel Faktörler	3
2.4. Patogenez	4
2.5. Laboratuvar Bulguları	6
2.6. Görüntüleme Bulguları.....	7
2.7. Tanı Kriterleri.....	7
2.8. Klinik Özellikleri	8
2.8.1. Eklem Bulguları	9
2.8.2. Eklem Dışı Bulguları.....	10
2.9. Romatoid Artritin Akciğer Hastalığı.....	12
2.9.1. Plevral Efüzyon.....	13
2.9.2. Romatoid Nodül	14
2.9.3. İlaça bağlı Akciğer Tutulumu	14
2.9.4. İnterstisyel Akciğer Tutulumu	14

2.10. Romatoid Artrit Tedavisi	17
2.11. RA ve Kırılabilirlik.....	19
2.11.1. FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği.....	21
2.11.2. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği.....	21
2.11.3. Mini Mental Durum Testi (MMSE).....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hastaların Toplanması	23
3.2. Verilerin Toplanması	23
3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	47
REFERANSLAR	48

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACPA:** Anti-sitrülinlenmiş Protein Antikoru
ACR: Amerikan Romatoloji Derneği
Anti-CCP: Anti Siklik Sitrülinlenmiş Peptid
Anti-TNF: Anti-Tümör Nekroz Faktör
bDMARD: Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CRP: C-Reaktif Protein
DAS28-CRP: Hastalık Aktivite Skoru
DİF: Distal İnterfalangeal Eklem
DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMARD: Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EFS: Edmonton Kırılma Ölçeği (Edmonton Frailty Scale)
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR: Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği
FB: Folliküler Bronşiolit
FEV1: 1. Saniyede Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC: Zorlu Vital Kapasite
GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HLA: İnsan lökosit antijeni
IANA: Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Derneği
IFN- γ : İnterferon- γ
Ig: İmmünoglobulin
IL: İnterlökin
IL6R: İnterlökin-6 Reseptörü
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
iBALT: Uyarılabilir Bronş İlişkili Lenfoid Doku
İPF: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
JAK: Janus-Kinaz
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MCP-1: Monosit: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MHC: Doku Uyumluluk Kompleksi (Major histocompatibility complex)
MIP-1 α : Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 α
MKF: Metakarpofalangeal eklem
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MMSE: Mini Mental Durum Testi
MR: Manyetik Rezonans
MTF: Metatarsofalangeal eklem
MTX: Metotreksat
NSAİİ: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
NSİP: Non-Spesifik İnterstisyel Pnömoni
OP: Organize Pnömoni
PAD: Peptidilarginin deiminaz
PADI4: Peptidilarginin deiminaz 4
PİF: Proksimal İnterfalangeal Eklem
PTPN22: Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22
RA: Romatoid Artrit
RADAI-5: Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi-5
RF: Romatoid Faktör
SDAI: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
sDMARD: Sentetik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
STAT4: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü
Th: Yardımcı T hücreleri
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α
tsDMARD: Hedefe Yönelik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
UIP: Olağan İnterstisyel Pnömoni (Usual Interstitial Pneumonia)
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri.....	8
Tablo 2: RA akciğer tutulum tipleri.....	13
Tablo 3: Grupların temel özellikleri.....	26
Tablo 4: Hastalık aktivasyon ve Kırılgnlık ölçek skorları.....	29
Tablo 5: İAH grubunda DEXA ile hastalık aktivasyon ve kırılgnlık ölçek skorlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 6: İAH'ı olmayan grupta DEXA ile hastalık aktivasyon ve kırılgnlık ölçek skorlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 7: İAH grubunda vitamin-D ile hastalık aktivasyon ve kırılgnlık ölçek skorlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 8: İAH'ı olmayan grupta vitamin-D ile hastalık aktivasyon ve kırılgnlık ölçek skorlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 9: İAH grubunda FRail grupları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 10: İAH grubunda Edmonton grupları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 11: İAH grubunda MMSE skorları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 12: MMSE skorları ile DLCO ve FEV1/FVC arasındaki ilişki.....	34
Tablo 13: Tüm hastalarda hastalık aktivasyon ve kırılgnlık skorları arasındaki ilişki..	34
Tablo 14: İAH grubunda hastalık aktivasyon ve kırılgnlık skorları arasındaki ilişki...	35
Tablo 15: İAH'ı olmayan grupta hastalık aktivasyon ve kırılgnlık skorları arasındaki ilişki.....	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), sinoviyal eklemleri hedef alan, sinovit, sinoviyal hipertrofi, kemik ve kıkırdak yıkımına ve sistemik semptomlara yol açan kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır (1). RA'nın dünya çapında prevalansı %0,4-1,3 olup engelliliğe neden olan en yaygın 50 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (2). Prevalans kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (3:1) (3). RA romatoid nodüller, vaskülit, kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık gibi eklem dışı komorbiditeler ile karakterizedir (2). RA'nın akciğer tutulumunda herhangi bir akciğer kompartımanı tutulabilir; bunlar parankim (interstisyel akciğer hastalığı, romatoid akciğer nodülleri), plevra, büyük ve küçük hava yolu tutulumu, pulmoner damar tutulumudur. RA ilişkili akciğer hastalığının en yaygın görülen tipi interstisyel akciğer tutulumudur. En sık karşılaşılan patern olağan interstisyel pnömoni (UİP) ve nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSİP). Daha az sıklıkla organize pnömoni (OP), diffüz alveolar hasar, lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) yer almaktadır (4).

Kırılgnlık fizyolojik rezervin azaldığı bir durumdur ve yaşlı popülasyonda daha yaygındır. Düşme, kognitif bozukluk, hastaneye yatış ve ölüme neden olabilmektedir (5). DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)'e göre kırılgnlık; yaşa bağlı fizyolojik rezerv düşüşüne bağlı günlük veya akut stresörlerle başa çıkma yeteneğinin azalması ve buna bağlı savunmasızlığın gelişmesi durumu olarak tanımlanmıştır (6).

RA hastaları yaşam boyu süren kronik inflamasyon, osteoporoz, sarkopeni gibi eşlik eden hastalıklar olduğu için ve kullanılan ilaçların yan etki riski nedeniyle kırılgnlığa yatkın grup olarak kabul edilmektedir (7).

Kırılgnlık tespiti için çok sayıda ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçeklerin klinik pratikte kolay ve hızlı uygulanabilir olması ve geçerliliğinin kanıtlanmış olması gerekmektedir.

Biz bu çalışmamızda hem küresel anlamda hem Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan FRAİL ve Edmonton (EFS) kırılgnlık ölçeklerini ve bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için Mini Mental Durum Testi'ni (MMSE) kullandık. Akciğer tutulumu olan ve olmayan romatoid artrit hastaları arasında kırılgnlık ve bilişsel disfonksiyon açısından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit Tanımı

RA, sinoviyal eklemleri etkileyen; sinovit, sinoviyal hipertrofi, kemik ve kıkırdak yıkımına yol açan, sistemik semptomlar ile karakterize, ciddi sakatlığa neden olan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (1).

2.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalansı %0,5-1,0'dır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık ve en sık 50 yaş civarında görülmektedir (8).

Türkiye çapında yapılan bir çalışmada bölgeler arasında farklılık göstermekle beraber 16 yaş ve üzeri popülasyonda genel RA prevalansı %0,56, erkeklerde %0,10, kadınlarda %0,89 olarak bulunmuştur (9).

RA hastalarında mortalite oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (10). Önemli mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon, akciğer, gastrointestinal ve böbrek hastalığı yer almaktadır (11). Yapılan bir meta-analizde RA hastalarının genel popülasyona göre kardiyovasküler ölüm riskinde %60 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (12).

2.3. Etyoloji

RA, etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olmasına rağmen RA'nın genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu hücrel ve humoral bağışıklık sistemindeki anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

2.3.1. Genetik Faktörler

Aile öyküsünde RA olması, RA gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Seropozitif RA'ya ailesel katkının yaklaşık %40-50 olduğu ve en güçlü risklerin birinci derece akrabalarda görüldüğü tahmin edilmektedir (14). RA geçişi monozigot ikizlerde %15, dizigotik ikizlerde %4 olarak bulunmuştur (15).

Avrupa ve Asya kökenli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda RA için 100'den fazla risk lokusu tanımlanmıştır (16). İnsan lökosit antijeni (HLA) DRB1 RA için en güçlü genetik yatkınlık olarak tanımlanmıştır (17). HLA DRB1*04 allelleri (*0401,

*0404, *0405, *0408) RA ile ilişkilidir (18). HLA DRB1 molekülündeki "ortak epitop" dizisi RA ile ilişkilendirilmiştir. Ortak epitop DRB1 lokusunun 3. "hipervariable" bölgesinde (67-71. aminoasitler; Leu-x-x-Glu-Arg/Lys) bir dizidir. Seropozitif RA hastalarında HLA DRB1*0401 homozigotluğu ve HLA DRB1*0401/0404 heterozigotluğunun daha yüksek olduğu bulunmuştur (19). Bazı HLA DRB1 allelleri RA için yüksek risk oluştururken HLA DRB1*1301'in koruma sağladığı görülmüştür (20). Tüm bunların yanında HLA dışı genetik faktörler de RA riskinde artışa yol açabilmektedir. Bunlardan bazıları Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 (PTPN22), İnterlökin-6 reseptörü (IL6R), Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü (STAT4), Peptidilarginin deiminaz 4 (PADI4)'tür (21).

2.3.2. Çevresel Faktörler

RA prevalansı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Kadınlarda etkilenme olasılığı erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır (3). Ailesel geçişin kadınlarda baskın olmaması RA riskinin X kromozomu ile ilişkili olmayıp hastalığa yatkınlıkta hormonal faktörlerin etkili olabileceği araştırma konusu olmuştur (22). Östrojenlerin immün stimülan (T hücre inhibisyonu ve B hücre aktivasyonu) etkileri olduğu bazı çalışmalarca desteklenmekle birlikte hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (23). Uzun süreli (≥ 8 yıl) oral kontraseptif kullanımının RA gelişimini azalttığına dair veriler bulunsa da meta-analizlerde anlamlı olmayan ilişki sonucuna varılmıştır (22). Hamilelikte meydana gelen immün tolerans nedeniyle hamileliğin RA gelişimine karşı koruyucu olduğu, doğum sonrası RA'nın başladığı veya var olan RA'nın doğum sonrası alevlendiği tespit edilmiştir (24). Hem kısa süreli (1-12 ay) hem uzun süreli (>12 ay) emzirmenin RA riskini azalttığı gösterilmiştir (25).

Düşük sosyoekonomik durum RA riskinde ve RA sonrası mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (26).

Sigara içmek RA için güçlü bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada ortak epitop genlerinin çift kopyasını taşıyan ve sigara içen RA hastalarının ortak epitop taşımayan ve sigara içmeyen RA hastalarına göre hastalık riski 21 kat yüksek bulunmuştur (27).

Alkol alımının seropozitif RA üzerinde koruyucu etkileri olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28,29). Alkol tüketimi ve RA arasında anlamlı ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (30).

Diyetle uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asidi alımı daha düşük RA riski ile ilişkilendirilmiştir (31). Kırmızı et tüketiminin diğer risk faktörleri ile beraber (sigara, obezite) RA riskinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir (32,33). Obez bireylerde obez olmayanlara göre RA riskinin %24 oranında arttığı gösterilmiştir (34).

Porphyromonas gingivalis periodontitise neden olan bir patojendir. Sitrülinleştirici enzim peptidil arginin deiminazı (PAD) eksprese ederek anti-sitrülinlenmiş protein antikorunu (ACPA) oluşumu artırarak RA gelişimini tetikleyebilir (35).

2.4. Patogenez

RA farklı hastalık evrelerindeki kişilerde farklı klinik bulgu ve patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. RA'nın patogenezini klinik olarak hastalık başlamadan önce başlar. RA genetik ve çevresel risk faktörleri ile duyarlılık aşamasıyla başlayan, klinik öncesi hastalığa kadar ilerleyen bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Sigara dumanı, periodontal hastalık gibi çevresel maruziyetler peptidil arginin deiminazların indüksiyonu yoluyla vimentin, fibronektin, fibrinojen, tip 2 kollajen gibi proteinlerin sitrülizasyonuna yol açarlar. Sitrülizasyon ve diğer posttranslasyonel modifikasyonlar (asetilasyon, karbamilasyon) sonucu oluşan değiştirilmiş peptitler MHC (özellikle ortak epitop içeren MHC) moleküllerine bağlanarak T hücrelerine antijen sunumuna neden olur. Bunun sonucunda B hücreleri uyarılarak IgG'yi hedefleyen romatoid faktör (RF) ve ACPA üretilir (36,37). Bu veriler ışığında antikor üretiminin doğal proteinler yerine değiştirilmiş peptitlere karşı immünite yanıtı olduğu fikrini desteklemektedir (38). RF ve ACPA gibi otoantikorlar klinik olarak hastalığın başlangıcından 10 yıl öncesine kadar serumda tespit edilebilmektedir. Ancak tek başına otoantikorların varlığı hastalığı başlatmakta yeterli değildir. Klinik olarak sinovitin gelişmesi için ikinci vuruş olarak adlandırılan başka bir adım gereklidir. Bunun için damar geçirgenliğinin artması ve sonucunda otoantikorların eklem içine geçişi, immün kompleks oluşumu, kompleman yolağının aktive olması gibi ek mekanizmalar olduğu ileri sürülmektedir (36).

RA hastalarının klinik hastalık öncesi kanlarında sitokin seviyelerinin arttığı ancak bunun RF ve ACPA gibi uzun yıllar öncesinden (39) ziyade hastalık başlangıcından hemen önce yükseldiği gözlenmektedir. Bunların öne çıkanları interleükin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-1 reseptör antagonisti ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), eotaksin, IL-4, IL-12, interferon γ (IFN- γ), IL-10'dur. Aynı zamanda kemokinlerden monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α) seviyelerinin arttığı görülmüştür. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17'nin hastalığın başlangıç aşamasında daha yüksek konsantrasyonda olduğu, hastalığın ilerlemesi ile düzeyinin düştüğü görülmüştür (40).

RA hastalarında etkilenen sinovyum mononükleer hücreler ağırlıkta olmak üzere bağışıklık hücreleri ile infiltre edilmiş durumdadır. Bu hücrelerin %30-50'si T hücreleridir. Antijenik uyarı ile aktive olan Th hücreleri IFN- γ gibi sitokinlerin salgılanmasını, B hücre çoğalmasını ve diğer inflamatuvar hücrelerin (makrofaj, dentritik hücre) toplanmasını uyarır (41). Aktive edilmiş makrofajlar IL-1, TNF- α , GM-CSF gibi inflamatuvar sitokinleri; kollajenaz, elastaz gibi proteolitik enzimleri üretir. Aynı zamanda proteolitik enzimlerin üretilmesi için fibroblastları uyarır (42). Bu sitokinler endotel hücre çoğalmasını uyarak anjiogenezi indükler (43). Bu aşamada sinoviyal sıvının eklem boşluğunda birikmesi sabah sertliği ve eklem şişliği gibi semptomlara yol açar (44).

Sinoviyal membran eklem kapsülünün iç yüzeyini, tendon kılıf ve bursaları kaplayan bağ doku tabakası olup 1-3 hücre katmanı içerir. Ana görevi eklem kıkırdağını beslemektir (45). Sinoviyal hiperplazi RA'nın patogenezinde önemli bir yere sahiptir. 1-3 olan hücre tabakası 8-10 hücreye kadar artar. Sinoviyal intima tabakasının altında inflamatuvar hücrelerin göçü nedeniyle kalınlaşır ve invaziv "pannus" dokusunu oluşturur (46). Bu evrede sinoviyositler çoğalır, nötrofiller eklem aralığında artar; proteolitik enzimler, sitokinler, reaktif oksijen ürünlerini üretir (47). Nötrofiller dışında CD4+ hafıza T hücreleri, olgun B hücreleri ve bazen ektopik germinal merkezler görülür. Makrofaj benzeri sinoviyositler IL-1, IL-6, TNF ve diğer proinflamatuvar sitokinleri üretir. Fibroblast benzeri sinoviyositler IL-6, matriks metalloproteinaz (MMP), prostoglandin, lökotrienlerin üretimini sağlar (36). Kıkırdak destrüksiyonu sitokin ve büyüme faktörlerinin artması ile ilişkilidir. Kıkırdak yıkıcı enzim üretimine neden olan IL-1 ve TNF- α önemli bir yere sahiptir (48). Hastalığın bu evresi radyolojik olarak saptanabilmektedir (46).

Kıkırdak ve kemik yıkımına neden olan inflamatuvar hücreler subkondral kemik iliğinde de oluşabilir. Hastalığın erken evrelerinde MR görüntüleme kemik iliği ödemi olarak saptanabilmektedir (46).

Sonuçta RA patogenezinde kemik ve kıkırdak yıkımı tek bir hücre tipinden ziyade T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dentritik hücre, sinoviyositler, ilgili sitokinler rol oynamaktadır.

2.5. Laboratuvar Bulguları

Günlük klinik uygulamada RA hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde sistemik inflamasyon belirteçleri ve otoantikolar kullanılmaktadır.

C-reaktif protein (CRP) romatoid artrit, enfeksiyon, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi inflamatuvar koşullar sırasında yükselen bir akut faz proteindir. IL-6 uyarısı hepatositler tarafından CRP, serum amiloid A, ferritin, fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin salınmasına neden olur (49). CRP Ig'nin Fc gamma reseptörlerine (FcγR) bağlanır ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur. CRP düzeyleri RA'da sistemik inflamasyon ve hastalık aktivitesinin takip edilmesinde yaygın kullanılan laboratuvar parametresidir ve birçok hastalık aktivite ölçümünün bileşenidir (50). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) dikey bir tüpte pıhtılaşmamış venöz kandaki eritrositlerin çökme hızı olarak ifade edilir. Akut doku hasarı, enfeksiyon, romatolojik hastalıklar, malignite gibi durumlarda ve bazen gebelik gibi fizyolojik süreçlerde artış gösterir (51). CRP'nin ESR'ye göre inflamasyonda daha hızlı yanıt vermesi bu testin avantajı olarak gösterilebilir (52).

Romatoid Faktör aynı bireyin IgG'nin Fc bölgesinin CH2/CH3 alanındaki antijenik bölgeye karşı oluşan otoantikolardır. RA hastalarının %70'inde bulunmaktadır (53). IgG, IgA, IgE ve IgD tipi antikolar bulunsa da serumda tespit edilen en sık izotip IgM tipidir. IgM ve IgA tipi RF, RA hastalarında diğer bağ doku hastalıklarına göre daha yaygın bulunmuştur. RA hastalarında RF testinin duyarlılığı %60-90 özgüllüğü %85 olarak belirtilmiştir (54). RF, RA dışında diğer bağ doku hastalıkları, enfeksiyonlar ve sağlıklı yetişkinlerde pozitif bulunabilir (54,55).

Çoğu ACPA molekülleri IgG formunda olmasına rağmen RF gibi diğer Ig formlarında da olabilir. ACPA'yı saptamak için sitrülünlenmiş peptitler siklik hale getirilerek anti-siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) testi kullanılmaktadır (56). Anti-

CCP pozitifliği eroziv hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Diğer romatolojik hastalıklarda anti-CCP aktivitesinin düşük olması RA açısından özgüllük oluşturmaktadır (57). Anti-CCP'nin RA'lı hastalarda duyarlılığı %53-68 iken özgüllüğü %95'in üzerindedir (58).

RF ve anti-CCP antikorları eklem dışı belirtilerle ilişkilidir (59). Her iki otoantikor pozitifliği İAH gelişimi için risk faktörüdür. Özellikle IgA tipi RF UİP ve ACPA pozitifliği NSİP paterni ile ilişkilendirilmiştir (60). Yapılan meta-analiz sonuçları anti-CCP pozitifliğinin RA'ya bağlı İAH gelişimi ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (61,62).

Diğer laboratuvar bulguları olarak kronik hastalık anemisi, trombositoz, Felty sendromu varlığında nötropeni, ferritin gibi akut faz reaktanlarında yükseklik karşımıza çıkabilir (63–65).

2.6. Görüntüleme Bulguları

Radyografi kullanılabilirlik, tekrarlanabilirlik, maliyetinin uygun olması nedeniyle sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Osteoporoz, kist, erozyon, eklem aralığı daralması, subluksasyon, ankiloz, skleroz değerlendirilmesi yapılabilir (66). Ultrason sinovit, tenosinovit, kemik erozyonu, kıkırdak hasarı, tendon rüptürü gibi eklem ve tendon inflamasyonunun tespit edebilir, hastalık aktivitesine yönelik skorlama sunabilir (67). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) sinovite sekonder kemik ödeminin en erken değişikliğini tespit edebilmektedir. MR sinovit, kemik erozyonu, kemik iliği ödemi, eklem alanı daralması, tenosinoviti saptayabilir. Yüksek maliyet, kullanılabilirliğin az olması dezavantajları arasındadır (66,68).

2.7. Tanı Kriterleri

Tedavideki gecikmenin daha kötü sonuçlara yol açması, erken hastalık dönemindeki agresif terapötik müdahalenin yapısal hasarı azaltması 1987 ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) RA kriterlerinin revize edilmesine yol açmıştır. 2010 yılında ACR ve EULAR (Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği) yeni bir sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir.

Yerleşik hastalıkta bulunan kemik erozyonu, periartiküler osteopeni/osteoporoz 1987 kriterlerinde yer alıyordu ancak erken hastalığı tespit edemediği için 2010 kriterlerine dahil edilmemiştir. ACPA'ların öneminin daha önceleri net anlaşılması nedeniyle 1987 kriterlerinde sadece RF bulunmaktaydı. 1987 kriterlerinde bulunmayan

ACPA 2010 kriterlerine dahil edilmiştir. Tablo 1’de 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri görülmektedir.

Eklem Tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklemler sayılmaz)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklemler sayılmaz)	3
	>En az bir küçük eklem dahil 10 eklem	5
Seroloji	Negatif RF ve negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
Akut Faz Reaktanları	Normal CRP ve normal ESR	0
	Yüksek CRP veya anormal ESR	1
Semptom Süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

Tablo 1: 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri

Eklem tutulumu muayenede sinovitin neden olduğu şiş ve/veya hassas eklem olarak ifade edilir. 1. distal interfalangeal (DİF), 1. karpometakarpal eklemler, 1. metatarsofalangeal (MTF) eklemleri değerlendirmenin dışında tutulmuştur. Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleri büyük eklem olarak ifade edilir. Metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF), 2-5. MTF küçük eklemler olarak ifade edilir.

RA tanısı için hastaların en az 6 puan alması gerekmektedir. Ancak 6 puanın altında olan hastalar zaman içinde tekrar değerlendirilerek kriterler kümülatif olarak karşılanabilir.

Uzun süredir devam eden hastalığı olanların tanı alabilmesi için aktif şiş eklemleri olması şart değildir. Benzer şekilde kemik erozyonunu olanlarda hali hazırda yapısal hasarın oluştuğunu gösterdiği için skora sisteminde kullanılmadan RA tanısı koyulabilir (69).

2.8. Klinik Özellikleri

RA'da genellikle hastalığın başlangıcı yavaş ve sinsidir. Hastaların yaklaşık %65'inde semptomlar haftalar, aylar içinde gelişir. %8-15 hastada semptomlar akut başlangıçlıdır (70). Bazı kişilerde artrit ortaya çıkmadan önce yorgunluk, halsizlik,

sabah tutukluğu gibi semptomlar görülebilir (71). Sabah tutukluğu yataktan kalkarken veya uzun süren hareketsizlik sonrası eklemlerde ağrı ve hareket ettirmede güçlük olarak tanımlanabilir (72).

Palindromik başlangıç; ani, birkaç saatten birkaç güne uzayabilen mono-oligoartiküler tutulumlu atak ve remisyonlar ile karakterizedir (73).

RA sıklıkla el ve ayakların küçük eklemlerini etkileyen simetrik poliartrit olarak bilinse de nadiren monoartrit başlangıcı ile gelişebilir (74).

2.8.1. Eklem Bulguları

RA'da eklem tutulumu simetrik olup tipik olarak MKF, PİF eklemleri, bilekler, MTF ve ayak parmak PİF eklemleri sık tutulan bölgeler arasındadır. Daha az olarak kalça ve vertebralar etkilenmektedir (75). Hastalığın erken döneminde ağrı ve ısı artışı, şişlik gibi inflamasyon belirtileri görülür. Hastalığın aktivasyonu ve kontrolsüz inflamasyonu devam ederse geri dönüşsüz deformateler görülebilmektedir (76).

RA'nın ilerlemesi ile MKF tutulumuna bağlı palmar subluksasyon, ulnar deviasyona; PİF eklem tutulumlarına bağlı düğme iliği, kuğu boynu deformateleri gelişebilir. Düğme iliği deformatesi PİF eklemlerinde fleksiyon, DİF eklemlerinde hiperekstansiyon sonucu gelişen deformatedir. Kuğu boynu deformatesi ise PİF eklemlerinde hiperekstansiyon, DİF eklemlerinde fleksiyona verilen isimdir. Tenosinoviyal proliferasyonla tendon kalınlaşması ve tendonun fleksiyonda kalması sonucu stenoza tenosinovite bağlı tetik parmak gelişebilir (71).

El bileği tutulumuna bağlı radial kayma, volar subluksasyon görülebilir (77). Fleksör tenosinovite bağlı median sinirin sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromu RA hastalarında en sık karşılaşılan kompresyon nöropatisidir (78).

RA'da dirsek tutulumu %20-65, izole dirsek tutulumu %5 oranında bildirilmiştir. Ekstansiyon kaybı en erken bulgu olup bununla birlikte nodül, bursit, sinoviyal kistler görülebilmektedir (79).

Omuz eklemi poliartiküler tutulumlu hastalarda sıklıkla gözlenmektedir, monoartiküler omuz tutulumu nadirdir. İlk şikayetler ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Hastalığın ilerlemesi ile elevasyon ve dış rotasyon kaybı görülebilir (80).

RA'da servikal vertebra tutulumu vertebraların diğer bölgelerine göre daha sık olup hastaların %86'sına kadar tutulum görülebilmektedir (81). RA'da servikal vertebrada en sık görülen deformateler atlantoaksiyal subluksasyon, odontoidin superior migrasyonu ve subaksiyal subluksasyondur. Hastalarda görülen en sık semptom boyun ağrısıdır. Güçsüzlük, yürüme bozukluğu, el motor beceri kaybı, parestezi gibi miyelopatik semptomlar da görülebilmektedir (82).

Temporomandibular eklem tutulumu %45-90 oranında olup temporomandibular eklem bölgesinde ağrı, ses ve çene hareketliliğinin kısıtlanmasına neden olabilir (83).

RA hastalarında krikoaritenoid eklem tutulumu yaklaşık %30 civarında olup ses kısıklığı, yabancı cisim hissi, dispne, odinofaji görülen semptomlar arasındadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir veya semptomlar çok hafiftir (84).

Diz tutulumu RA hastalarının %70-80'inde görülebilmektedir. Agresif sinovitte kas atrofisi, fleksiyon kontraktürleri, Baker kisti, valgus instabilitesi geç dönemde görülebilir (63). Baker kisti popliteal fossaya sınırlı diz eklemi ile bağlantılı bir sıvıdır. Kist rüptürü, derin ven trombozu ve tromboflebite benzer klinik bulguya neden olabilir (85-87).

RA'da ayak eklem tutulumu hastaların %85-91 oranında görülmektedir. Hastaların %90'ında semptomlar metotasofalangeal eklemlerde başlar. Kronik inflamasyona bağlı ilerleyen süreçte MTF subluksasyonu, dislokasyonu, halluks valgus, çekiç parmak, tırnak patolojileri, ülserasyonlar görülebilir (88).

2.8.2. Eklem Dışı Bulguları

Cilt Bulguları: RA'nın en sık görülen eklem dışı belirtisi romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık %35-40'ında görülür. Nodüller en sık mekanik basınç bölgelerinde olekranon, ön kol, parmaklar, oksiput, sırt, sakral çıkıntı, topukların ekstansör yüzlerinde görülmektedir (89). Romatoid nodüller ile RF pozitifliği ve titresi yakın ilişkilidir, nodüler hastalığı bulunan kişilerin %90'ında RF pozitifdir (90).

Romatoid vaskülit küçük ve orta büyüklükteki damar inflamasyonu sonucu gelişen, çeşitli cilt ve sistemik hastalığa yol açabilen bir komplikasyondur. Deri döküntüleri, kutanöz ülserasyonlar, konstitüsyonel semptomlar, nöropati gibi klinik ile prezente olabilir. Erkek cinsiyet, yüksek RF konsantrasyonu, eklem erozyonları, deri altı nodüller, DMARD tedavisi almış olmak (özellikle azatiopürin) risk faktörü olarak

gösterilmiştir (91). RA'nın diğer cilt lezyonları arasında piyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatozis, granümatöz dermatit, Raynoud fenomeni, Sweet sendromu yer alır (90).

Kas İskelet Sistemi Bulguları: Osteoporoz RA'da sık karşılaşılan bir durumdur ve kırık riski hesaplayıcılarına dahil edilmiştir. Osteoporoz riski kronik inflamasyona, otoantikörlara, ilaçlara (özellikle glukokortikoidler), azalmış fiziksel aktivite, sarkopeniye bağlıdır. Tüm bunlarla birlikte alkol ve sigara da riski artıran faktörlerdir (92).

Sarkopeni RA'lı hastaların yaklaşık %25'ini etkileyebilen bir durumdur ve hareketsiz yaşam, yetersiz beslenme, vitamin-D eksikliği, sigara, yüksek hastalık aktivitesi, glukokortikoid kullanımı, yüksek CRP ve RF titreleri risk faktörleri arasındadır (93).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları: RA hastalarının kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski genel popülasyona göre artmıştır. RA hastalarında kardiyovasküler mortalite riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık %50-60 artmıştır (12,94–96). Bununla birlikte başta perikardit olmak üzere ateroskleroz, akut koroner sendroma bağlı ileti bozuklukları, vaskülit, konjestif kalp yetersizliği, valvulit gibi kardiyak komplikasyonlara yol açabilir (97).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Gastrointestinal belirtiler doğrudan hastalık ilişkili, sekonder otoimmün süreç veya tedavi ilişkili olabilir. Temporomandibular eklem tutulumuna bağlı çiğneme bozukluğu, atlantoaksiyal subluksasyona bağlı disfaji, sekonder Sjögren sendromuna bağlı sikka semptomları, romatoid vaskülitte bağlı bağırsak hemorajisi ve perforasyonu, hepatosplenomegali, yağlı karaciğer, ilaca bağlı (MTX gibi) karaciğer hasarı görülebilir (98).

Hematolojik Bulguları: RA'lı hastalarda sıklıkla kronik inflamasyona bağlı olarak kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi, MTX tedavisine bağlı folik asit anemisi, nadiren MTX gibi DMARD ilişkili otoimmün hemolitik anemi, NSAİİ ve DMARD ilişkili nötropeni ve trombositopeni, hastalık ilişkili trombositoz gibi hematolojik anormallikler görülebilir (64).

Felty sendromu RA hastalarının %1'inden azında gelişen RA, nötropeni ve splenomegali triadı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. RF pozitifliği, romatoid nodüller

ve diğ er eklem dı ŝı belirtilerle ilişkilidir. Hastalar nötropeniye bağlı ciddi enfeksiyon ve sepsis açısından yüksek risk altındadırlar (65).

Nörolojik Bulguları: RA'da nörolojik tutulum servikal vertebra tutulumuna bağlı ekstremitelerde myelopatik semptomlar, sfinkter fonksiyon bozukluğu, romatoid vaskülite bağlı iskemik nöropati, kompresyon nöropatileri şeklinde görülebilir. Romatoid menenjit nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Seropozitif ve uzun süredir hastalığı olan kişilerde pakimemenjit ve/veya leptomenenjite neden olabilir (99).

Renal Bulguları: RA'da renal tutulum primer hastalığa bağlı glomerülonefrit, interstisyel nefrit, romatoid vaskülite bağlı tutulum, amiloidoz veya ilaca bağlı (NSAİİ, siklosporin gibi) böbrek hasarı şeklinde gelişebilir (100).

Oküler Bulguları: RA'lı hastalarda görülen en sık oküler semptom göz kuruluğu, kızarıklık, kumlanma, ağrıdır. Keratokonjunktivitis sikka başta olmak üzere episclerit, sklerit,  n üveit de görülmektedir (101).

2.9. Romatoid Artritin Akciğer Hastalığı

RA'nın en sık görülen eklem dı ŝı belirtisinden birisi akciğer tutulumudur. Akciğer tutulumu hastalığın seyri esnasında asemptomatik olsa bile havayolu ve parankim anormalliği çoğu hastada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile tespit edilmiştir (102). RA akciğer tutulumu genelde hastalığın ilk 5 yılı içinde tespit edilse de %20'ye varan oranda eklem tutulumundan önce ortaya çıkabilir. Akciğer tutulumu parankim, plevra, küçük ve büyük hava yolları, pulmoner damar sistemi gibi akciğerin herhangi bir komponentini etkileyebilir (Tablo 2) (4).

<p>PARANKİM</p> <p>İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI (UİP, NSİP, OP, DAD, LİP, DİP)</p> <p>NEKROBİK NODÜLLER</p> <p>CAPLAN SENDROMU</p> <p>ENFEKSİYONLAR</p> <p>İLAÇ İLİŞKİLİ PNÖMONİ</p>
<p>HAVAYOLU</p> <p>KRİKOARİTENOİD ARTRİT</p> <p>BRONŞEKTAZİ</p> <p>BRONŞİOLİT (Bronşiolitis Obliterans, Folliküler Bronşiolit, Panbronşiolit)</p>
<p>PLEVRA</p> <p>PLEVRAL EFÜZYON</p> <p>PLÖRİT</p> <p>PNÖMOTORAKS</p> <p>BRONKOPLAVRAL FİSTÜL</p>
<p>VASKÜLER</p> <p>PULMONER HİPERTANSİYON</p> <p>PULMONER VASKÜLİT</p> <p>PULMONER TROMBOEMBOLİ</p>

Tablo 2: RA akciğer tutulum tipleri

2.9.1. Plevral Efüzyon

Semptomatik romatoid pleural efüzyon RA hastalarının yaklaşık %3-5'inde görülmesine karşın akciğer grafilerinde gösterilen tutulum daha fazladır. Postmortem çalışmalarda yaklaşık %70 oranında küçük miktarda da olsa pleural efüzyon bulunmuştur. HLA-B8 ve Dw3, yüksek RF titresini, romatoid nodüller, erkek cinsiyet pleural efüzyon ile ilişkilendirilmiştir (103).

Plevral efüzyon plöretik tipte göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateşe neden olabilir. Öksürük sık beklenen semptom değildir ve genelde ek akciğer hastalığına işaret edebilir. Fizik muayenede interkostal aralıkta asimetri, perküsyonda matite ve azalmış solunum sesine rastlanabilir.

Romatoid plevral efüzyon genelde sarı-yeşil bazen bulanık renkte, eksüda vasfında, glukoz seviyesi düşük (30-40 mg/dL), protein ve LDH içeriği yüksektir. pH 7,2'nin altındadır. Genelde lenfosit hakimiyetinde hücre sayımı görülür. Bazı durumlarda trigliseridin yüksek olduğu şilotoraks veya kolesterol yüksekliğinde psödoşilotoraks görülebilir. Hemotoraks beklenen bir bulgu değildir ve malignite, tüberküloz açısından tetkik gerektirir (104).

2.9.2. Romatoid Nodül

RA'nın en sık eklem dışı bulgusu romatoid nodüllerdir. Nodüller nadiren akciğer, kalp veya sklerada görülebilir. Romatoid akciğer nodülleri radyografik olarak %1 civarında olsa da postmortem çalışmalarda yaklaşık %30 olarak gösterilmiştir. Cilt altı nodüllere benzer şekilde RF titresi ve sigara risk faktörüdür. Nodüller sıklıkla üst-orta periferik loblardadır. Kaviter nodüllerin rüptürü sonucu pnömotoraks, plevral efüzyon ile komplike olabilir. Özellikle kaviter nodüller tüberkülozu taklit edebilir. Nodüllerin malignite, tüberküloz ve enfeksiyondan ayırt edilmesi önem teşkil eder (105).

Caplan Sendromu olarak adlandırılan romatoid pnömokonyoz romatoid pulmoner nodüller ve inorganik toz maruziyeti olarak ifade edilir. Çoğu hasta asemptomatik olup romatoid pulmoner nodüle benze komplikasyonlarla karşımıza gelebilir (106).

2.9.3. İlaça bağlı Akciğer Tutulumu

MTX ile tedavi edilen RA hastalarında %0,3-11 oranında İAH prevalansı bildirilmiştir. Düşük dozlarda (<20 mg/hafta) sık beklenmese de etkilenen hastalarda mortalite riski artmıştır. Sigara içmek, hipoalbuminemi, daha önceki DMARD kullanımını (sülfasalazin, altın tuzları, penisilamin) risk faktörleridir. Leflunomide bağlı pnömoni de RA tedavisinde bildirilmiştir. Ancak bu ilaçları kullananlarda gelişen İAH'nın ilaca bağlı mı yoksa altta yatan şiddetli RA'ya bağlı mı olduğunu ayırt etmek güçtür (107). Anti-TNF'leri ilaç ilişkili pnömoni ile ilişkilendiren çalışmalar mevcut olsa da pnömoni ve ilaçlar ile nedensellik kurmak zordur (108).

2.9.4. İnterstisyel Akciğer Tutulumu

RA hastalarındaki İAH prevalansı tanı yöntemine ve seçilen hasta popülasyondaki RA'nın şiddetine göre farklılık göstermektedir. RA ilişkili İAH'de

hastaların büyük kısmında radyolojik bulgu olsa da asemptomatik olduğu için hafif ve erken evre RA-İAH'de insidans ve prevalans net bilinmemektedir (109). Asemptomatik RA'larda yapılan bir çalışmada YÇBT ile prelinik RA-İAH hastaların %33'ünde tespit edilmiştir (110). Erken RA'lı (<2 yıl) hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %14'ünde klinik olarak anlamlı İAH varken %41 hastada asemptomatik İAH ile uyumlu değişiklikler saptanmıştır (111). ABD'de yapılan geniş çaplı veri tabanı çalışmasında RA-İAH prevalansı 100.00 kişide 3,2-6 iken insidansı 100.000 kişide 2,7-3,8 olarak bulunmuş, prevalansın zamanla artarken insidansın sabit kaldığı tespit edilmiştir (112). Klinik olarak anlamlı RA-İAH, RA hastalarının yaklaşık %10-15'inde görülmekte ve İAH olmayan RA'lı hastalara göre mortaliteyi artırmaktadır (109,113). Ölüm nedeni olarak RA ve İAH'nin kendisi yer alır; diğer nedenler arasında kardiyovasküler ölüm, akciğer komplikasyonları (pulmoner emboli, KOAH atağı, akciğer kanseri) enfeksiyonlar (pnömoni/sepsis) yer almaktadır (113).

RA'lı hastalarda İAH gelişmesi için tanımlanmış risk faktörleri şunlardır:

Demografi: ileri yaş (109,114–116), erkek cinsiyet (114–116), sigara içme öyküsü (109,114–117), obezite (116,117)

Komorbiditeler: obezite(116,117), respiratuar hastalık öyküsü (116)

RA ilişkili durumlar: uzun hastalık süresi (115,116), yüksek hastalık aktivitesi (115–117), seropozitivite (RF, ACPA) (114–116), ilaç kullanımı (steroid, leflunomid) (115), eklem dışı bulgular (109)

Genetik: MUC5B promoter variant rs35705950 (116)

RA-İAH patogeneğinde etkilenen bölgelerde "uyarılabılır bronş ilişkili lenfoid doku (iBALT)" olarak isimlendirilen tersiyer lenfoid dokunun oluşması öne sürülmüştür. iBALT etkilenen akciğer bölgesinde folliküler T hücreleri, B hücreleri ve folliküler dentritik hücrelerin yer aldığı ektojik germinal merkez oluşturur. Bu ektojik germinal merkez B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını uyarır ve sonuç olarak RF, anti CCP gibi otoantikörler üretilir. Bu otoantikörler nötrofilleri uyarır ve hücre dışı nötrofil tuzaklarının salınmasına yol açar. Bu sayede fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek akciğer fibrozisinin gelişmesine neden olur (118).

2.9.4.1. RA-İAH Klinik

Eklem hastalığı akciğer hastalığından önce ortaya çıkmaktadır ancak bazen eş zamanlı veya akciğer hastalığı daha önce ortaya çıkabilir (114). RA-İAH genellikle 50-60 yaşları arasında görülür. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik kalmaktadır

(109). Hastalığın ilerlemesi ile semptomlar belirgin hale gelir. En sık olarak kuru öksürük ve efor dispnesi olmak üzere siyanoz ve çomak parmak gelişebilir. Fizik muayenede oskültasyon ile ral tespit edilebilir (119–121).

RA-İAH'de en sık (%50-60) karşılaşılan patern olarak UIP karşımıza çıkmaktadır. UIP paterninin RA-İAH'de daha kötü prognoz ve daha hızlı hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (122). YÇBT'de bibaziler, subplevral retiküler opasite, bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazisi, minimal buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir (123). UIP histopatolojisinde fibroblast odaklarının yer aldığı interstisyel fibrozis, bal peteği görünümünün eşlik ettiği zamansal heterojenite görülür (124). Bu hastalarda radyografik ve histolojik bulguların iyi korele olduğu bulunmuştur, bu sebeple YÇBT ile tarama yeterli görünmektedir (122). UIP idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) ile benzerlik göstermektedir. İPF'de güçlü genetik risk faktörü olan MUC5B promotör varyantı rs35705950 UIP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (125).

Bağ doku hastalığı ilişkili İAH UIP paterni olan hastalarda İPF-UIP'ye göre bazı BT tutulumları daha yaygındır: Düz kenar işareti (koronal görüntülerde pulmoner fibrozisin akciğer bazallerinde görülmesi), yaygın bal peteği kisti görüntüsü (akciğerdeki fibrotik bölgelerin %70'inden fazlasının bal peteği kisti oluşumu), ön üst lob belirtisi (üst lobların ön kısmında fibrozisin yoğunlaşması) (126).

RA-İAH'de UIP'den sonra en sık (%30-35) görülen patern nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSİP). NSİP RA dışı diğer bağ doku hastalıklarında en sık görülen patern olarak karşımıza çıkmaktadır (122). YÇBT'de yaygın buzlu cam opasiteleri, traksiyon bronşektazisi gözlenirken UIP'ye kıyasla subplevral alanlar daha fazla korunmuştur (123). NSİP'li hastalarda UIP'ye göre daha uzun sürede akciğer tutulumu gelişir, UIP'ye göre daha iyi prognozludur (119).

Organize pnömoni eski isimlendirme ile "bronşiolitis obliterans organize pnömoni" RA ve diğer bağ doku hastalıklarına bağlı ortaya çıkabilir. Klinikte enfeksiyon benzeri tablo ile başlar, dispne, öksürük, artralji görülebilir (127). YÇBT bulgularında bazal, periferik veya peribronkovasküler fokal buzlu cam opasiteleri bulunmaktadır. Histolojisinde küçük hava yolları ve alveolar boşluk içerisinde bağ doku tıkaçları (Masson cisimcikleri) görülür. Fibrozis yoktur veya çok az görülür (128). Kesin tanı biyopsi ile koyulur (127).

Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) akciğer parankiminin reaktif pulmoner lenfoid doku tarafından tutulumu ile karakterize bir paterndir. Folliküler bronşiolit (FB) hava yolları, damar, interlobüler septaların lenfoid folliküler hiperplazisi ile karakterize bir tutulumdur. LİP ve FB bağ doku hastalarında en sık RA, SjS, SLE ile ilişkilidir. LİP histopatolojisinde küçük lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan interstisyel lenfositik infiltrasyonlar, bazen reaktif germinal merkeze sahip nodüler lenfoid agregatlar izlenmektedir. FB histopatolojisinde ise peribronşiyal ve peribronşioler reaktif germinal merkeze sahip lenfoid folliküller görülür (129). YÇBT görüntülerinde buzlu cam opasiteleri, sentrilobüler nodül, septal ve bronkovasküler kalınlaşmalar ve ince duvarlı kistler gözlenir (128).

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) sigara dumanına aktif veya pasif maruziyetle gelişen, alveolar lümen ve septalarda makrofaj infiltrasyonu ile karakterize bir paterndir (130). BT görüntülerinde düzensiz bazal ve periferik buzlu cam opasiteleri izlenir (128).

RA-İAH tanısında non-invaziv bir yöntem olan YÇBT parankim değişikliğinin erken dönemde tespit edilmesinde önemli bir tanı aracıdır. Hastalar semptom ve bulgu vermese dahi YÇBT taramaları ile İAH vakaları tespit edilebilmektedir (110,111). BT bulguları ve akciğer biyopsilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada en yaygın BT görüntüleri arasında retikülasyonlar ve buzlu cam opasiteleri görülmüş; biyopsi ve YÇBT anormalliklerinin iyi derecede korele olduğu gösterilmiştir (131).

YÇBT görüntülemelerine ek olarak solunum fonksiyon testlerinin (SFT) kullanımı İAH ilerlemesinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. RA-İAH tipik olarak restriktif tipte solunum fonksiyon bozulması ile karakterizedir. Amfizem veya KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalığı ile birliktelik gösterebilir (119). İAH hastalarında zorlu vital kapasite (FVC) ve Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) en hassas parametrelerdir. FVC ve DLCO düşüklüğü ve 6 aylık progresif düşüşü daha kötü prognoz ile ilişkilidir. UİP'li hastalar NSİP'li hastalara göre daha fazla DLCO düşüşü ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (132).

2.10. Romatoid Artritin Tedavisi

Hastalığın erken evresinde remisyonu hedefleyen yoğun terapötik müdahale geri dönüşsüz hasar oluşmadan hastalığın kontrol altına alınmasına olanak sağlar. Eklem şikayetlerinin başlamasından sonraki ilk 3-6 ay optimal fırsat penceresi olarak

değerlendirilmektedir (133,134). ACR kılavuzuna göre "Erken RA" hastalık/semptom süresinin 6 aydan daha kısa olduğu hastaları, "Yerleşik RA" ise hastalık/semptom süresinin 6 ay ve daha fazla olan kişileri kapsamaktadır (135).

Hem 2021 ACR (136) hem 2019 EULAR (137) kılavuzuna göre hiç DMARD kullanmamış RA hastalarında öncelikli olarak MTX tavsiye edilmektedir. Yan etkilerin en az indirilmesi için folik asit takviyesi ile beraber alınması önerilmektedir. EULAR MTX kontrendikasyonu olan kişilerde leflunomid veya sülfasalazinin ilk tedavide yer alabileceğini belirtmiş (137), ACR düşük hastalık aktivitesine sahip kişilerde MTX yerine diğer DMARD'lerin (hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid) başlanabileceğini belirtmiştir (136). Her iki kılavuz da başlangıç tedavisinde "köprü" amaçlı kısa süreli (<3 ay) glukokortikoid kullanımının gerekli olabileceğini kabul etmiştir. Geleneksel sentetik DMARD (sDMARD) yanıtızlığı durumunda başka sDMARD, biyolojik DMARD (bDMARD) veya JAK inhibitörlerini (tsDMARD) tedaviye ekleme veya değiştirme düşünülmelidir. Daha önce b/tsDMARD kullanan hastalarda hastalık aktivitesi kontrol altına alınamadıysa farklı sınıftan veya farklı etki mekanizmasına sahip b/tsDMARD ile değiştirme önerilmektedir. RA tedavisinde kullanılan ajanlar şunlardır:

Konvansiyonel Sentetik DMARD: Metotreksat, Hidroksiklorakin, Leflunomid, Sülfasalazin

Hedefe yönelik Sentetik DMARD:

JAK1 ve JAK2 inhibitörü: Barisitinib

JAK1, JAK2, JAK3 inhibitörü: Tofasitinib

Biyolojik DMARD:

TNF inhibitörleri: İnfliksimab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Sertolizumab

IL-6 reseptör antikorı: Tosilizumab

T hücre kositimülatör inhibitörü: Abatasept

CD20 monoklonal antikorı: Ritüksimab

RA-İAH için optimal tedavi belirlenmemiştir. Hem altta yatan otoimmünite süreci hem de pulmoner patolojiye yönelik immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Hasta eğitimi, pulmoner rehabilitasyon, sigara bırakma, gereği halinde oksijen tedavisi sağlama gibi destekleyici tedaviler ilk basamağı oluşturur. Glukokortikoidler RA-İAH

vakalarında klinik iyileşme, stabilizasyon ve konsolidasyonun gerilemesine katkı sağlar (123). 212 RA-İAH hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve azatitopürin ile tedavi, 12 ayın sonunda tahmin edilen FVC yüzdesinde %3,9, DLCO yüzdesine %4,53 artış göstermiştir. Her üç ajan da anlamlı fark olmaksızın klinik iyileşme sağlamıştır (138). sDMARD ve anti-TNF'lerin akciğer toksisite potansiyeli nedeniyle bu ajanlara endişe ile yaklaşılmaktadır. Ancak akciğer toksisitesine yönelik kanıtlar yeterli değildir (108). Tosilizumab (139) ve ritüksimabın (140) da RA-İAH hastalarında güvenle kullanılabilceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tosilizumab kullanan 28 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ortalama 30 ay (6-90 ay) sonunda FVC 14 hastada stabil kalırken 5 hastada iyileşme görülmüş; DLCO 14 hastada stabil kalırken 5 hastada iyileşme görülmüş; 25 hastanın YÇBT'si stabil kalırken 2'sinde düzelme görülmüştür (139). Toplam 68 RA-İAH hastasını içeren diğer çalışmada RTX alan hastalar almayanlara kıyasla daha stabil seyretmiş, daha düşük solunum yetmezliği riski göstermiştir (140). RA-UİP ve İPF arasındaki benzerlik nedeniyle RA-İAH -özellikle UİP- hastaları için antifibrotik tedavilerin (nintedanib, pirfenidon) yararlı olabileceği belirtilmektedir (123). Büyük bir randomize kontrollü çalışma olan INBUILD çalışmasında fibrozan akciğer hastalığı olan hastalara nintedanib uygulaması sonucu kontrol grubuna göre 52 haftanın sonunda daha az FVC düşüşü görülmüştür (141).

RA-İAH patogenezinin yönelik tedavi hedefleri şunlardır: 1. Sigarayı bırakmak, 2. B hücrelerini hedeflemek (örn: ritüksimab), 3. Antiproliferatif veya sitotoksik ajanlar (örn: siklofosfamid, mikofenolat mofetil), 4. Proinflamatuvar IL-6 inhibitörü (örn: tosilizumab), 5. Antifibrotik ajanlar (örn: nintedanib, pirfenidon). Ek olarak antiinflamatuvar yanıtı destekleyen glukokortikoidler yer alır (123).

2.11. RA ve Kırılgnlık

Kırılgnlık yaşlı popülasyonun artması, yaşam sürelerinin uzaması ile son yıllarda önem kazanmıştır. Yaşlanma ile birçok fizyolojik bozukluklar ortaya çıkarak kişiyi daha savunmasız hale getirebilir. Ancak kronolojik yaşlanma ile kırılgnlığın artması doğrusal değildir ve bu popülasyon içerisinde heterojenitenin artmasına katkıda bulunur. Bununla birlikte kırılgnlığın bazı göstergelerinin veya tamamının altta yatan süreçlere bağlı geliştiğini ve yaşla birlikte ilerlediğini öne sürenler olmuştur (142). DSÖ

kırılgnalığı “yaş ile ilişkili olarak fizyolojik rezerv ve işlev dūřuřüne bağlı gūnlūk veya akut stresōrlerle bařa çıkma yeteneğinin azalması ve buna bağlı savunmasızlığın gelişmesi durumu” olarak tanımlamıştır (6).

2001 yılında Fried tarafından yapılan 65 yař ve ūzeri 5317 kişinin katıldığı çalışmada "Fried Kırılgnalık Őleđi"ne gōre kişiler din, kırılgnalığa yatkın (prefrail) ve kırılgn (frail) olarak gruplandırılmıştır. Buna gōre daha yaşlı olanlar, kadınlar, dūřuk gelir seviyesine sahip olanlar, kronik hastalığı bulunanlar, depresif olanlar (antidepresan tedavi gōrenler) ve kognitif seviyesi dūřuk olanlar (MMSE<18) daha kırılgn olma eğilimi gōstermiřtir. Bu kişilerin takiplerinin 3. ve 7. yılında dūřme, gūnlūk yaşam aktivitelerinde azalma, mobilitede azalma, hastaneye yatış ve Őlūm oranı açısından kırılgnalık lehine artış saptanmıştır (143).

Kırılgnalık yalnızca mortalite riskini artırmakla kalmaz aynı zamanda engellilik ile de ilişkilidir. Dūřme, kırık, mobilitede azalma, depresyon, bilişsel fonksiyonlarda azalma, demans, hastane ve huzurevine yatış gibi birçok durumla ilgili olduğu gōsterilmiřtir. Bu gibi sağlık sorunlarının artması sağlık bakım maliyetlerini beraberinde getirmektedir (144). Bu sonuçları gōz Őnūne aldığımızda kırılgnalığı kişilerin iyilik halini artırmak ve sağlık sistemlerinin yūkūnū azaltmak adına daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Őte yandan RA'nın yaşam boyu sūren hastalık olması; kronik inflamasyon, mobilitede azalma, osteoporoz, sarkopeni gibi faktōrlerle birlikte ve tedavide kullanılan ilaçlar kırılgnalığa katkıda bulunabilir. RA hastalarındaki kırılgnalık prevalansına yōnelik yapılan bir meta-analizde kırılgnalık prevalansı %33,5, kırılgnalığa yatkınlık prevalansı %39,9 olarak tespit edilmiştir. Kadınlardaki kırılgnalık prevalansı erkeklere gōre daha yūksekti. Yūksek hastalık aktivitesi de kırılgnalığı etkileyen bir başka faktōrdū (7). 210 RA hastasını içeren başka çalışmada tūm hastaların %16,6'sı kırılgn grupta olup, bu hastalar daha yaşlı, daha uzun hastalık sūresi, daha yūksek hastalık aktivasyonu, daha dūřuk eğitim durumu ve ek komorbiditeye sahipti (145). Bir başka meta-analizde yetişkin RA'lı hastalarda kırılgnalık prevalansı %10-36 iken yūksek hastalık aktivitesi kırılgnalık ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda daha yūksek kırılgnalık puanları daha fazla hastaneye yatış ve daha fazla osteoporotik kırık riski ile ilişkili gōsterilmiřtir (146).

Yukarıda bahsedilen olumsuz sağlık sonuçları ve RA'nın kendisi kırılgnalığa neden olabilir; bu da hastalarda remisyona ulaşmada engel teşkil edebilir. Romatolojik

hastalık ve RA ile kırılabilirlik ilişkisine yönelik ilgi artmakta ve bu yönde çalışmalar hız kazanmaktadır.

2.11.1. FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği

Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Derneği'ne (IANA) göre, kırılabilirlik aracı hızlı, ucuz, güvenilir ve klinik kullanımı kolay olmalıdır. IANA literatür taramalarını inceleyerek yeni bir kırılabilirlik ölçeği geliştirmiştir. FRAIL ölçeği 5 soruya evet/hayır yanıtı ile ölçülen basit bir ölçektir. Yorgunluk, direnç, Ambulasyon, komorbidite ve kilo kaybı değerlendirilmektedir (FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of weight). Evet 1, hayır 0 olarak puanlandırılır. 0 puan "dinç", 1-2 puan "kırılabilirliğe yatkın" (prefrail), 3-5 puan "kırılabilir" (frail) olarak değerlendirilmektedir (147). FRAIL ölçeği ile yapılan meta-analizler günlük yaşam aktivitesi ve ölüm riskini öngörmeye güvenilir bir araç olduğunu ortaya koymuştur (148,149). Türkçe geçerlilik çalışması Hymabaccus Muradi tarafından tıpta uzmanlık tezi kapsamında yapılmış olup halen kullanılmaktadır (150). (Ek 1)

2.11.2. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği

2006 yılında Rolfson ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği" (EFS) de hızlı, pratik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir başka ölçektir. Bu ölçekte genel sağlık durumu ve ilaç kullanımı iki soru ile değerlendirilmektedir. Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bilişsel fonksiyon, genel sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, duyu durum modu, kontinans, işlevsel performans sorgulanmaktadır. En az toplam puan 0, en yüksek 17'dir (151). Alınan puanın artması ile kırılabilirlik şiddeti artmaktadır. Radyoterapi gören kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada EFS'nin mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (152). Aygör ve ark. tarafından Türkçe versiyonu ile yapılan bir çalışmada Türk popülasyonu için geçerli ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (153). (Ek 2)

2.11.3. Mini Mental Durum Testi (MMSE)

RA'nın nörolojik sistem tutulumu servikal vertebra tutulumu, kompresyon nöropatileri ve santral sinir sistemi tutulumu olarak sınıflandırılabilir (99). Nörolojik tutulum nadir olarak bilinse de RA hastalarında kognitif bozulmaya yönelik çalışmalar kontrollere kıyasla RA hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (154,155).

Mini Mental Durum Testi ileri yaş, deliryum, demans, duygu-durum bozukluğu hastaları için kognitif ve mental durumu hızlı ve rutin kullanımda pratik olarak değerlendirmek için geliştirilmiştir (156). MMSE 10 dakika gibi kısa süre içerisinde uygulanabilen, yaygın kullanılan pratik bir ölçektir. Puanlama 0 ve 30 arasında değişir. Daha düşük puanlar daha kötü bilişsel bozukluğa işaret eder. Zaman yönelimi 0-5 puan, yer yönelimi 0-5 puan, kayıt 0-3 puan, dikkat ve hesaplama 0-5 puan, hatırlama 0-3 puan, isimlendirme 0-2 puan, yineleme 0-1 puan, üç durum emri 0-3 puan, okuma ve uyma 0-1 puan, yazma 0-1 puan, çizim 0-1 puan olarak değerlendirilir. 23 ve altındaki puanlar kognitif bozulmaya işaret eder. MMSE'nin Türkçe geçerlilik ve güvenlik çalışması 2002 yılında yapılmış ve halen kullanılmaktadır (157). (Ek 3)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01/10/2023 ile 31/01/2024 tarihleri arasında başvuran RA tanısı almış 30-80 yaş aralığında interstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan 40'ar hasta dahil edilmiştir. Hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, gönüllük esasına dayanılarak dahil edilmiştir. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20/09/2023 tarihinde E-60116787-020-420949 numaralı ile onay almıştır.

3.1. Hastaların Toplanması

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit tanı kriterlerini karşılayan seropozitif ve/veya seronegatif romatoid artrit tanısı almış olmak
2. İAH grubu için YÇBT ile tanı koyulmuş romatoid artrite bağlı interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış olmak
3. 30-80 yaş aralığında olmak
4. Çalışmayı kabul ederek aydınlatılmış onam vermek

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Malignite öyküsü
2. Akut enfeksiyon
3. Akut hastalık (akut serebrovasküler olay, akut koroner sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi vb.)
4. Tüberküloz öyküsü
5. İmmobil olmak
6. İAH grubu için İAH dışı akciğer tutulumunun olması

3.2. Verilerin Toplanması

01/10/2023 ve 01/12/2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniklerine başvuran hastaların onamları alındıktan sonra demografik verileri, özgeçmişleri, hastalık süresi, kullandıkları tüm ilaçları

kaydedildi. Sigara kullanımı, medeni durumları, gelir durumları (asgari ücret altı ve üstü olarak) sorgulandı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi hesaplaması yapıldı.

Hastaların RF ve anti-CCP antikör varlığı, başvuru zamanına ait CRP, sedimentasyon ve son 3 ay içinde yapılmış 25-OH vitamin-D düzeyleri kaydedildi. Hastanemizde yapılan son 1 yıl içerisindeki DEXA ölçümleri incelendi. Postmenapozal kadın ve 50 yaş üstü erkekler için T skoru, premenapozal kadın ve 50 yaş altı erkekler için Z skoru değerlendirildi. Değerlendirilen skorlara göre -1 ve üzeri "normal", -1 ile -2,5 arası "osteopeni", -2,5 ve altı değerler "osteoporoz" olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların son 1 yıl içerisinde çekilen YÇBT raporları incelendi. İAH grubundakilerin tutulum paterni kaydedildi. Hastanemizde yapılan son 1 yıl içerisindeki SFT'leri incelenerek FEV1, FVC, FEV1/FVC ve DLCO değerleri kaydedildi.

Hastalık aktivite skorlama için SDAI (Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi), RADAI-5 (Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi-5) ve DAS28-CRP (Hastalık Aktivite İndeksi28-CRP) kullanılmıştır.

SDAI Smolen tarafından geliştirilen bir indekstir. 28 eklem şişlik ve hassasiyetini, 10 cm görsel analog ölçekte hasta ve hekimin aktivite değerlendirmesini ve mg/L cinsinden CRP'yi içerir. 5 parametrenin aritmetik toplamıdır. Hesap makinesi ile veya hesap makinesine ihtiyaç duyulmadan kullanılabilir. Buna göre 0-3,3 puan remisyonu, 3,3-11 puan düşük hastalık aktivitesini, 11-26 puan orta hastalık aktivitesini, 26 ve üzerindeki puanlar yüksek hastalık aktivitesini olarak değerlendirilir (158).

RADAI-5 Stucki tarafından geliştirilen 5 maddelik sorudan oluşan bir indekstir. Hastaya son 6 aydaki genel hastalık aktivitesi, o günkü eklem şişliği ve hassasiyeti, eklem ağrısı, genel sağlık durumu ve sabah tutukluğu sorgulanmaktadır. Tüm maddeler 0-10 arasında değerlendirilir. 1 ve 2. maddelerde 0:aktif değil, 10:son derece aktif olarak yorumlanır. 3. maddede 0:ağrı yok, 10:dayanılmaz ağrıyı ifade eder. 4. maddede 0:çok iyi, 10:çok kötü sağlık durumuna işaret eder. 5. maddede 0:hiç sabah tutukluğu yok, 10:tüm gün süren tutukluk anlamına gelir. Tüm puanlar toplanarak aritmetik ortalaması alınır. Buna göre 0-1,4 remisyon benzeri durum, 1,6-3 hafif hastalık aktivitesi, 3,2-5,4 orta dereceli hastalık aktivitesi, 5,6-10 yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir (158).

DAS28-CRP, Fransen tarafından DAS28'in alternatif ve geliştirilmiş halidir. 28 eklemde şiş ve hassas olma sayısı, 10 cm görsel analog skala ve mg/L cinsinden CRP'yi içerir.
$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{TJC28}) + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{SJC28})} + 0,014 \cdot \text{GH} + 0,36 \cdot \ln(\text{CRP} + 1) + 0,96$$
 formülü ile hesaplanır. (TJC: hassas eklem sayısı, SJC: şişmiş eklem sayısı, GH: genel sağlık). Buna göre <2,6 remisyonu; $\geq 2,6$ ve $\leq 3,2$ düşük hastalık aktivitesini; $> 3,2$ ve $\leq 5,1$ orta derecede hastalık aktivitesini; $> 5,1$ yüksek hastalık aktivitesini gösterir (159).

Hastalara kırılabilirlik değerlendirilmesi için FRAIL ve Edmonton kırılabilirlik ölçekleri ve kognitif değerlendirme için Mini Mental Durum Değerlendirmesi uygulanarak puanları kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları (N ve %) şeklinde verilmiştir. Sürekli değişkenlere ait veriler ise Ort \pm SS şeklinde verilmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov değerleri açısından incelenmiştir. Çeşitli değişkenler ile Gruplar, DEXA ve D Vitamin grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi ve ANOVA testi yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square test ve Fisher's Exact testi uygulanmıştır. $p < 0,05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortanca değeri 59 olup tüm hastaların 59'u (%73,75) kadınlardan oluşmaktadır. Hastalık süresi 14,30±8,93 yıldan oluşuyordu. Hastaların %77'si evli olup diğerleri bekar veya eşini kaybedip yalnız yaşayanlardan oluşuyordu. Hastaların gelir durumu sorgulandığında %60'ı asgari ücret veya daha altında gelire sahip olduğunu beyan ettiler. Hastalardan 30 kişi (%37,5) hayatlarının bir döneminde sigara kullandığını (aktif veya bırakmış) belirtmişlerdir. Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık en sık görülen komorbiditeler idi. RA dışı en sık gözlenen bağ doku hastalığı olarak sekonder Sjögren Sendromu yer alıyordu. Hastaların temel özellikleri tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Grupların temel özellikleri

	Total (n=80)	Grup		p
		İAH olanlar (n=40)	İAH olmayanlar (n=40)	
Yaş (yıl), Mean±SD	59,66±10,05	63,48±10,42	55,84±8,14	<0.001 ^a
Hastalık Süresi (yıl), Mean±SD	14,30±8,93	14,30±8,63	14,30±9,34	1.000 ^a
BMI (kg/m²), Mean±SD	27,66±5,24	26,29±4,86	29,02±5,32	0.021^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	21 (26,25)	11 (27,5)	10 (25)	0.604 ^b
Kadın	59 (73,75)	29 (72,5)	30 (75)	
Medeni durum, n (%)				
Bekar/Dul	18 (22,5)	6 (15)	12 (30)	0.107 ^b
Evli	62 (77,5)	34 (85)	28 (70)	
Gelir durumu, n (%)				
Asgari ücret ve altında	48 (60)	23 (57,5)	25 (62,5)	0.645 ^b
Asgari ücret üstünde	32 (40)	17 (42,5)	15 (37,5)	
Sigara, n (%)				
Hiç kullanmamış	50 (62,5)	23 (57,5)	27 (67,5)	0.345 ^b
Aktif kullanıyor veya bırakmış	30 (37,5)	17 (42,5)	13 (32,5)	
Diyabetes Mellitus, n (%)				
Yok	59 (73,75)	32 (80)	27 (67,5)	0.300 ^b
Var	21 (26,25)	8 (20)	13 (32,5)	
Hipertansiyon, n (%)				
Yok	47 (58,75)	22 (55)	25 (62,5)	0.492 ^b

Var	33 (41,25)	18 (45)	15 (37,5)	
Kardiyovasküler Hastalık, n (%)				
Yok	63 (78,75)	25 (62,5)	38 (95)	0.001^b
Var	17 (21,25)	15 (37,5)	2 (5)	
Serebrovasküler Hastalık, n (%)				
Yok	76 (95)	36 (90)	40 (100)	0.115 ^c
Var	4 (5)	4 (10)	0 (0)	
Diğer Hastalıklar, n (%)				
Sekonder Sjögren	8 (10)	6 (15)	2 (5)	
Lupus	2 (2,5)	0 (0)	2 (5)	
Miyozit	2 (2,5)	2 (5)	0 (0)	
Glomerülo nefrit	1 (1,25)	1 (2,5)	0 (0)	
Guatr	5 (6,25)	5 (12,5)	0 (0)	
Pemfigus	1 (1,25)	1 (2,5)	0 (0)	
Kronik pankreatit	1 (1,25)	0 (0)	1 (2,5)	
Gut	1 (1,25)	0 (0)	1 (2,5)	
Aritmi	8 (10)	4 (10)	4 (10)	
Kortikosteroid, n (%)				
Yok	29 (36,25)	10 (25)	19 (47,5)	0.035^b
Var	51 (63,75)	30 (75)	21 (52,5)	
Metotreksat, n (%)				
Yok	46 (57,5)	35 (87,5)	11 (27,5)	<0.001^b
Var	34 (42,5)	5 (12,5)	29 (72,5)	
Hidroksiklorokin, n (%)				
Yok	53 (66,25)	29 (72,5)	24 (60)	0.337 ^b
Var	27 (33,75)	11 (27,5)	16 (40)	
Leflunomid, n (%)				
Yok	50 (62,5)	29 (72,5)	21 (52,5)	0.101 ^b
Var	30 (37,5)	11 (27,5)	19 (47,5)	
İnfliksımab, n (%)				
Yok	78 (97,5)	40 (100)	38 (95)	0.494 ^c
Var	2 (2,5)	0 (0)	2 (5)	
Adalimumab, n (%)				
Yok	76 (95)	40 (100)	36 (90)	0.115 ^c
Var	4 (5)	0 (0)	4 (10)	
Etanersept, n (%)				
Yok	79 (98,75)	40 (100)	39 (97,5)	1.000 ^c
Var	1 (1,25)	0 (0)	1 (2,5)	
Abatasept, n (%)				

Yok	78 (97,5)	38 (95)	40 (100)	0.494 ^c
Var	2 (2,5)	2 (5)	0 (0)	
Tofasitinib, n (%)				
Yok	78 (97,5)	38 (95)	40 (100)	0.494 ^c
Var	2 (2,5)	2 (5)	0 (0)	
Tosilizumab, n (%)				
Yok	78 (97,5)	38 (95)	40 (100)	0.494 ^c
Var	2 (2,5)	2 (5)	0 (0)	
Ritüksimab, n (%)				
Yok	41 (51,25)	8 (20)	33 (82,5)	<0.001 ^b
Var	39 (48,75)	32 (80)	7 (17,5)	
Romatoid Faktör, n (%)				
Yok	22 (27,5)	8 (20)	14 (35)	0.131 ^b
Var	58 (72,5)	32 (80)	26 (65)	
Anti-CCP, n (%)				
Yok	15 (18,75)	5 (12,5)	10 (25)	0.151 ^b
Var	65 (81,25)	35 (87,5)	30 (75)	
C Reaktif Protein, Mean±SD	7,20±7,87	6,74±8,31	7,67±7,5	0.608 ^a
Sedimentasyon, Mean±SD	26,97±16,56	27±17,39	26,95±15,94	0.989 ^a
Vitamin-D, n (%)				
Düşük	56 (70)	29 (72,5)	27 (67,5)	0.624 ^b
Yeterli	24 (30)	11 (27,5)	13 (32,5)	
DEXA, n (%)				
Normal	17 (21,25)	7 (17,5)	10 (25)	0.007 ^b
Osteopeni	37 (46,25)	13 (32,5)	24 (60)	
Osteoporoz	26 (32,5)	20 (50)	6 (15)	

^aMann Whitney U test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3'te görüldüğü gibi yaş (p<0.001), BMI (p=0.021), KVH (p=0.001) İAH olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermiştir. Yaş İAH grubunda daha yüksek iken BMI kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. KVH ise İAH grubunda daha fazla saptanmıştır. Hastalık süresi, medeni durum, gelir durumu ve sigara her iki grupta benzer özellikte görülmüştür. Her iki grupta da sıklıkla otoimmün hastalıklar eşlik etmiş olup en sık Sekonder Sjögren ve ek olarak aritmi görülmüştür.

Kortikosteroid her iki grupta da sık kullanılan ajan olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak İAH grubunda daha fazla kullanılmıştır (p=0,035). Metotreksat kullanımı İAH

olmayan hasta grubunda daha fazla ($p<0.001$) ve ritüksimab kullanımını İAH grubunda daha fazla ($p<0.001$) görülmüştür.

Seropozitivite her iki grupta daha çok olmasına karşın İAH grubunda daha belirgindir ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Akut faz reaktanları (CRP ve sedimentasyon) her iki grupta benzer özellikte bulunmuştur. DEXA gruplar arasında anlamlı farklılığa ulaşmış olup ($p=0.007$) İAH grubunda osteoporoz ve İAH olmayan grupta osteopeni daha fazla görülmüştür. Buna karşın vitamin-D düzeyleri her iki grupta benzer olup çoğu hastada eksikliği saptanmıştır.

Tablo 4: Hastalık aktivasyon ve Kırılgenlik ölçek skorları

	Total (n=80)	Grup		p
		İAH olanlar (n=40)	İAH olmayanlar (n=40)	
SDAI , Mean±SD	6,93±6,06	6,65±5,11	7,22±6,95	0.677 ^a
RADAI-5 , Mean±SD	2,76±1,96	2,42±1,73	3,1±2,15	0.127 ^a
DAS28-CRP	2,31±0,86	2,28±0,71	2,34±1,00	0,700 ^a
FRAIL , Mean±SD	1,91±1,40	2,41±1,27	1,41±1,37	0.001^a
EDMONTON , Mean±SD	5,71±3,12	6,72±2,97	4,72±2,99	0.004^a
MMSE , Mean±SD	26,61±5,13	23,41±5,92	25,82±3,92	0.038^a

aMann Whitney U test, bPearson Chi Square test, c: Fisher's Exact test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Hastalık aktivasyon skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. FRAIL ($p=0.001$), Edmonton Kırılgenlik Ölçeği ($p=0.004$) ve MMSE skoru ($p=0.038$) gruplar arasında farklılık göstermiştir. FRAIL ve Edmonton Kırılgenlik Ölçeği skorları İAH grubunda fazla iken MMSE skoru İAH grubunda daha düşük bulunmuştur.

Tablo 5: İAH grubunda DEXA ile hastalık aktivasyon ve kırılgenlik ölçek skorlarının karşılaştırılması

	DEXA			p
	Normal (n=7)	Osteopeni (n=13)	Osteoporoz (n=20)	
SDAI , Mean±SD	6±3,15	8,32±5,16	5,74±5,57	0.208 ^a
RADAI-5 , Mean±SD	1,91±1,14	2,57±1,82	2,51±1,88	0.772 ^a
DAS28-CRP	2,28±0,49	2,51±0,73	2,13±0,85	0.164 ^a
FRAIL , Mean±SD	2,86±1,07	2±1,35	2,53±1,26	0.358 ^a
Dinç n (%)	0 (0)	3 (23,1)	1 (5)	0.524 ^c

Kırılmalığa yatkın n (%)	2 (28,5)	4 (30,8)	8 (40)	
Kırılmalı n (%)	5 (71,5)	6 (46,1)	11 (55)	
EDMONTON, Mean±SD	6,71±3,35	5,85±2,44	7,32±3,16	0.421 ^a
Dinç n (%)	3 (42,8)	5 (38,4)	5 (25)	0.777 ^c
Savunmasız n (%)	1 (14,3)	3 (23,1)	2 (10)	
Hafif Kırılmalı n (%)	0 (0)	3 (23,1)	5 (25)	
Orta Kırılmalı	2 (28,6)	1 (7,7)	5 (25)	
Şiddetli Kırılmalı	1 (14,3)	1 (7,7)	3 (15)	
MMSE, Mean±SD	21,14±9,77	25,46±4,18	22,84±5,03	0.275 ^a

^aKruskall Wallis test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

İAH grubunda DEXA ile SDAI (p=0.208), RADAI-5 (p=0.772), DAS28-CRP (p=0.164), FRAIL (p=0.358), Edmonton (p=0.421), MMSE (p=0.275) skorları ve FRAIL (p=0.524) ve Edmonton (p=0.777) grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6: İAH'ı olmayan grupta DEXA ile hastalık aktivasyon ve kırılmalılık ölçek skorlarının karşılaştırılması

	DEXA			p
	Normal (n=10)	Osteopeni (n=24)	Osteoporoz (n=6)	
SDAI, Mean±SD	4,71±3,33	7,89±6,03	8,87±13,01	0.276 ^a
RADAI-5, Mean±SD	2,5±1,87	3,4±2,24	2,97±2,35	0.616 ^a
DAS28-CRP	2,16±0,69	2,42±1,00	2,34±1,48	0.783 ^a
FRAIL, Mean±SD	1±0,94	1,43±1,44	2±1,67	0.536 ^a
Dinç n (%)	3 (30)	7 (29,2)	2 (33,3)	0.427 ^c
Kırılmalığa Yatkın n (%)	6 (60)	11 (45,8)	1 (16,7)	
Kırılmalı n (%)	1 (10)	6 (25)	3 (50)	
EDMONTON, Mean±SD	4,1±3,14	4,52±3	6,5±2,43	0.202 ^a
Dinç n (%)	7 (70)	15 (65,5)	1 (16,7)	0.096 ^c
Savunmasız n (%)	2 (20)	3 (12,5)	1 (16,7)	
Hafif Kırılmalı n (%)	0 (0)	3 (12,5)	3 (50)	
Orta Kırılmalı n (%)	0 (0)	2 (8,3)	1 (16,7)	
Şiddetli Kırılmalı n (%)	1 (10)	1 (4,2)	0 (0)	
MMSE, Mean±SD	26,7±3,13	26,26±3,24	22,67±6,22	0.265 ^a

^aKruskall Wallis test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

İAH'ı olmayan grupta DEXA ile SDAI (p=0.276), RADAI-5 (p=0.616), DAS28-CRP (p=0.783) skorları, FRAIL (p=0.536), Edmonton (p=0.202), MMSE (p=0.265) skorları ve FRAIL (p=0.427) ve Edmonton (p=0.096) grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: İAH grubunda vitamin-D ile hastalık aktivasyon ve kırılabilirlik ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Vitamin-D		p
	Düşük (n=29)	Yeterli (n=11)	
SDAI, Mean±SD	6,8±5,54	6,25±4,01	0.803 ^a
RADAI-5, Mean±SD	2,41±1,93	2,44±1,14	0.696 ^a
DAS28-CRP	2,23±0,70	2,42±0,74	0.492 ^a
FRAIL, Mean±SD	2,46±1,1	2,27±1,68	0.699 ^a
Dinç n (%)	2 (6,9)	2 (18,2)	0.672 ^c
Kırılabilirliğe Yatkın n (%)	10 (34,5)	4 (36,4)	
Kırılabilir n (%)	17 (58,6)	5 (45,4)	
EDMONTON, Mean±SD	6,5±3,06	7,27±2,8	0.414 ^a
Dinç n (%)	10 (34,5)	3 (27,3)	0.823 ^c
Savunmasız n (%)	5 (17,2)	1 (9,1)	
Hafif Kırılabilir n (%)	5 (17,2)	3 (27,3)	
Orta Kırılabilir n (%)	5 (17,2)	3 (27,3)	
Şiddetli Kırılabilir n (%)	4 (13,8)	1 (9,1)	
MMSE, Mean±SD	23,75±5,3	22,55±7,51	0.562 ^a

^aMann Whitney U test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

İAH grubunda vitamin-D ile SDAI (p=0.803), RADAI-5 (p=0.696), DAS28-CRP (p=0,492), FRAIL (p=0.699), Edmonton (p=0.414) ve MMSE (p=0.562) skorları ve FRAIL (p=0.672) ve Edmonton (p=0.823) grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8: İAH'ı olmayan grupta vitamin-D ile hastalık aktivasyon ve kırılabilirlik ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Vitamin-D		p
	Düşük (n=27)	Yeterli (n=13)	
SDAI, Mean±SD	6,85±6,6	7,96±7,84	0.766 ^a
RADAI-5, Mean±SD	3,36±2,37	2,58±1,58	0.395 ^a
DAS28-CRP	2,23±0,84	2,56±1,26	0.835 ^a
FRAIL, Mean±SD	1,19±1,2	1,85±1,63	0.222 ^a
Dinç n (%)	9 (33,3)	3 (23,1)	0.562 ^c
Kırılabilirliğe Yatkın n (%)	12 (44,4)	6 (46,2)	
Kırılabilir n (%)	6 (22,2)	4 (30,7)	
EDMONTON, Mean±SD	4,77±2,85	4,62±3,38	0.730 ^a
Dinç n (%)	14 (51,9)	9 (69,2)	0.211 ^c
Savunmasız n (%)	5 (18,5)	1 (7,7)	
Hafif Kırılabilir n (%)	6 (22,2)	0 (0)	
Orta Kırılabilir n (%)	1 (3,7)	2 (15,4)	
Şiddetli Kırılabilir n (%)	1 (3,7)	1 (7,7)	
MMSE, Mean±SD	25,15±4,22	27,15±2,94	0.076 ^a

^aMann Whitney U test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

İAH'ı olmayan grupta vitamin-D ile SDAI (p=0.766), RADAI-5 (p=0.395), DAS28-CRP (p=0,835), FRAIL (p=0.222), Edmonton (p=0.730) ve MMSE (p=0.076) skorları ve FRAIL (p=0.562) ve Edmonton (p=0.211) grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9: İAH grubunda FRAIL grupları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması

	Frail			p
	Dinç (n=4)	Kırılabilirliğe Yatkın (n=14)	Kırılabilir (n=22)	
BT, n (%)				
UİP	0 (0)	3 (21,4)	13 (59,1)	0.045^c
NSİP	1 (25)	5 (35,7)	6 (27,2)	
OP	0 (0)	2 (14,3)	1 (4,6)	
Sınıflandırılmayan	3 (75)	4 (28,6)	2 (9,1)	
DLCO, Mean±SD	81,33±21,54	54,16±14,18	52,84±22,93	0.107 ^a
FEV1/FVC, Mean±SD	106,00±8,36	105,07±9,86	102,85±11,05	0.497 ^a

^aKruskall Wallis test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 9’da görüldüğü gibi İAH’lı hastalarda FRAIL grupları ile DLCO (p=0.107) ve FEV1/FVC (p=0.497) değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak BT paternleri (p=0.045) arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. UİP paterninde kırılgenlik belirgin şekilde artmaktadır.

Tablo 10: İAH grubunda Edmonton grupları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması

	Edmonton					p
	Normal (n=13)	Savunmasız (n=6)	Hafif kırılgen (n=8)	Orta kırılgen (n=8)	Kırılgen (n=5)	
BT, n (%)						
UİP	4 (30,8)	2 (33,3)	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (80)	0.739 ^c
NSİP	4 (30,8)	3 (50)	2 (25)	2 (25)	1 (20)	
OP	1 (7,7)	1 (16,7)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	
Sınıflandırılmayan	4 (30,8)	0 (0)	3 (33,3)	2 (25)	0 (0)	
DLCO, Mean±SD	61,3±19,4	49,6±11,2	41,0±7,1	57,6±10,6	66,3±4,5	0.218 ^a
FEV1/FVC, Mean±SD	101,7±8,4	102,8±8,2	103,2±14,2	108,3±9,2	106,8±13,1	0.777 ^a

^aKruskall Wallis test, ^bPearson Chi Square test, ^c: Fisher’s Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

FRAIL’in aksine Edmonton grupları ile BT paterni (p=0.739), DLCO (p=0.218) ve FEV1/FVC (p=0.777) değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

Tablo 11: İAH grubunda MMSE skorları ile BT paterni ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması

BT, n (%)	MMSE	p
UİP	23,60±7,88	0.624
NSİP	23,08±4,12	
OP	21,66±6,02	
Sınıflandırılmayan	24,11±4,85	

Tablo 11’de görüldüğü gibi MMSE skorları ile BT paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 12: MMSE skorları ile DLCO ve FEV1/FVC arasındaki ilişki

		MMSE	DLCO	FEV1/FVC
MMSE	r	1		
	p			
DLCO	r	-0,301	1	
	p	0,120		
FEV1/FVC	r	-0,178	-0,149	1
	p	0,292	0,451	

Tablo 12’de görüldüğü üzere MMSE skorları ile DLCO ve FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13: Tüm hastalarda hastalık aktivasyon ve kırılabilirlik skorları arasındaki ilişki

		FRAIL	EDMONTON	MİNİMENTAL	SDAI	RADAI-5	DAS28-CRP
FRAIL	r	1					
	p						
EDMONTON	r	0,720**	1				
	p	<0,001					
MİNİMENTAL	r	-0,228*	-0,501**	1			
	p	0,045	<0,001				
SDAI	r	0,196	0,141	0,087	1		
	p	0,085	0,218	0,448			
RADAI-5	r	0,237*	0,231*	0,058	0,666**	1	
	p	0,037	0,042	0,616	<0,001		
DAS28-CRP	r	0,165	0,118	0,199	0,836**	0,514**	1
	p	0,148	0,303	0,081	<0,001	<0,001	

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Tablo 13’te görüldüğü gibi FRAIL ve Edmonton arasında pozitif yönde anlamlı ilişki ($p < 0,001$), FRAIL ile MMSE arasında negatif yönde anlamlı ilişki ($p = 0,045$) bulunmuştur. Benzer şekilde Edmonton ile MMSE arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki ($p < 0,001$) bulunmuştur. FRAIL ile RADAI-5 ($r = 0,237$ $p = 0,037$), Edmonton ile RADAI-5 ($r = 0,231$ $p = 0,042$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak SDAI ve DAS28-CRP ile FRAIL, Edmonton ve MMSE değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık aktivasyon skorları olan SDAI, RADAI-5 ve DAS28-CRP birbirleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Tablo 14: İAH grubunda hastalık aktivasyon ve kırılgnlık skorları arasındaki ilişki

		FRAIL	EDMONTON	MİNİMENTAL	SDAI	RADAI-5	DAS28-CRP
FRAIL	r	1					
	p						
EDMONTON	r	0,640**	1				
	p	<0,001					
MİNİMENTAL	r	-0,161	-0,470**	1			
	p	0,329	0,003				
SDAI	r	0,188	0,215	-0,036	1		
	p	0,252	0,189	0,826			
RADAI-5	r	0,277	0,289	-0,145	0,792**	1	
	p	0,087	0,075	0,380	<0,001		
DAS28-CRP	r	0.103	0.154	0.175	0,858**	0,622**	1
	p	0.534	0.351	0.285	<0.001	<0.001	

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

İAH grubunda FRAIL ile Edmonton arasında pozitif yönde anlamlı ilişki ($r=0,640$ $p<0,001$) saptanırken MMSE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,329$) bulunmamıştır. Ancak Edmonton ile MMSE arasında negatif yönde korelasyon ($r=-0,470$ $p=0,003$) bulunmuştur. Hastalık aktivasyon skorları olan SDAI, RADAI-5 ve DAS28-CRP arasında pozitif korelasyon ortaya konmuştur. SDAI, RADAI-5 ve DAS28-CRP ile FRAIL, Edmonton ve MMSE skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 15: İAH'ı olmayan grupta hastalık aktivasyon ve kırılgnlık skorları arasındaki ilişki

		FRAIL	EDMONTON	MİNİMENTAL	SDAI	RADAI-5	DAS28-CRP
FRAIL	r	1					
	p						
EDMONTON	r	0,707**	1				
	p	<0,001					
MİNİMENTAL	r	-0,224	-0,438**	1			
	p	0,170	0,005				
SDAI	r	0,276	0,225	0,181	1		
	p	0,088	0,168	0,271			
RADAI-5	r	,453**	0,473**	0,079	0,669**	1	
	p	0,004	0,002	0,653	<0,001		
DAS28-CRP	r	0,213	0,075	0,246	0,829**	0,451**	1
	p	0,194	0,651	0,131	<0,001	0,004	

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

İAH'ı olmayan grupta FRAIL ile Edmonton arasında pozitif yönde anlamlı ilişki ($r=0,707$ $p<0,001$) saptanırken MMSE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,170$) bulunmamıştır. Edmonton ile MMSE arasında negatif yönde korelasyon ($r=-0,438$ $p=0,005$) bulunmuştur. İAH grubuna benzer şekilde hastalık aktivasyon skorları olan SDAI, RADAI-5 ve DAS28-CRP arasında pozitif yönde bulunmuştur. FRAIL ile RADAI-5 ($r=0,4753$ $p=0,004$), Edmonton ile RADAI-5 ($r=0,473$ $p=0,002$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak SDAI ve DAS28-CRP ile FRAIL, Edmonton ve MMSE skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

RA hastalarında kırılğanlığın yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (7). Bunun sebepleri arasında RA'nın kronik inflamatuvar destrüktif bir hastalık olması, hastaların uzun süre ağrıya maruz kalması, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasının zor ve zaman alıcı olması, sistemik tutulumla seyretmesi örnek olarak gösterilebilir. RA'da sık karşılaşılan eklem dışı tutulum olan akciğer tutulumunun da fiziksel ve bilişsel olarak hastaların performansını düşürdüğü kanaatindeyiz. Bu sebeple bu çalışmamızda interstisyel akciğer tutulumu varlığının RA hastalarındaki kırılğanlık etkisini araştırdık. Çalışmamıza alınan toplam 80 RA hastasından FRAIL kırılğanlık ölçeğine göre 32'si (%40) "kırılğan", 32'si (%40) "kırılğanlığa yatkın" olarak bulunmuştur. Edmonton kırılğanlık ölçeğine göre ise 7 hasta (%8,75) "şiddetli kırılğan" kategorisine girmiş olup hafif, orta, şiddetli kırılğan hasta sayısı toplamı 32 (%40) olarak bulunmuştur. 2022 yılında yapılan bir meta-analizde RA hastalarının kırılğanlık prevalansı %33,5, kırılğanlığa yatkınlığı %39,9 olarak belirlenmiştir (7). Yine 2022 yılında yapılan sistematik incelemede yetişkin RA'lı hastalarda kırılğanlık prevalansı %10-36 olarak bulunmuş (146) olup bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

2023'te Verduri ve ark. tarafından İAH hastaları ile yapılan meta-analizde kırılğanlık prevalansı %25-52 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte kırılğanlığın uzun vadede hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu meta-analiz İPF, kronik hipersensitivite pnömonisi, sistemik skleroz ve diğer bağ doku hastalığı ilişkili İAH ve diğer sınıflandırılmayan İAH'leri kapsamaktaydı (160). 2023 yılında yapılan bir başka meta-analizde İAH hastalarında kırılğanlık prevalansı FFP (Fried Frailty Phenotype)'e göre %25-45, SPPB (Short Physical Performance Battery)'e göre %12-28 olarak bildirilmiştir. Kırılğanlık ölçüm metoduna bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Aynı çalışmada bağ doku hastalığına bağlı İAH'de kırılğanlık prevalansı diğer İAH tiplerine göre daha yüksek bulunmuştur (161). Buna sebep olarak bağ doku hastalığında ekstrapulmoner bozuklukların daha fazla olması gösterilmiştir. İAH hastalarında sıklıkla karşılaştığımız öksürük ve efor dispnesi (120) hastaların fiziksel performansında azalma, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık, başkasına bağımlılığın artmasına, sosyal izolasyona ve sonuç olarak kırılğanlık artışına katkı sağlayabilir. Guler ve ark.'nın sistemik skleroz ve BDH dışı İAH hastalarını karşılaştırdığı çalışmada dispne, kırılğanlık ile en fazla ilişkiye sahip olan değişken olmuştu (162). Ayrıca İAH hastalarında yorgunluk, sarkopeni, hareketsiz günlük yaşam,

depresyon gibi faktörler de kırılabilirliğin artmasına katkı sağlamaktadır (163). Çalışmamıza alınan RA'lı hastalarda İAH olan grupta hem FRAIL hem de EFS ile kırılabilirliği daha yüksek bulduk (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,004$). EFS'ye göre “şiddetli kırılabilir” vasfındaki 7 hastanın 5'i İAH grubunda olup, 6 hasta kadındı. Erkek olan hasta İAH grubunda yer alıyordu. 2 hasta haricinde hepsinde en az bir komorbidite eşlik ediyordu. Tüm hastalarda RF ve anti-CCP pozitif idi. İAH olan 5 hastadan 4'ünde UİP paterni görülmüş olup birinde NSİP paterni mevcut idi. 2023'te Ohashi ve ark. tarafından Japonya'da yapılan bir çalışmada da RA-İAH grubunda (%37,3) İAH olmayan RA'ya (%20,6) göre daha yüksek kırılabilirlik tespit edilmiştir ($p<0,001$) (164). Bildiğimiz kadarıyla bu RA-İAH hastalarında kırılabilirliği araştıran ilk çalışmadır. Ancak hem bu hem bizim çalışmamız kesitsel çalışmalar olup RA-İAH ve kırılabilirlik arasındaki ilişkiyi incelemek için daha geniş çapta prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda İAH fenotipleri ve kırılabilirlik arasında da UİP lehine ilişki bulundu. FRAIL ölçeğine göre UİP paternine sahip hastalar daha fazla “kırılabilir” olma eğilimi ($p=0,045$) göstermiştir. EFS'ye göre “şiddetli kırılabilir” olan 5 hastadan 4'ünde UİP paterni görülmüştür. RA'nın İAH tutulumunda UİP'nin daha sık, daha hızlı progresyon ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu (122) düşünülürse UİP'de kırılabilirliğin daha yüksek saptanması beklenebilir. Kırılabilirlik grupları arasında FEV1/FVC ve DLCO için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da “kırılabilir” ve “kırılabilirliğe yatkın” olan grupta DLCO daha düşük bulunmuştur (sırasıyla FRAIL için $p=0,497$, $p=0,107$ EFS için $p=0,777$, $p=0,218$). FEV1/FVC tüm hastalarda beklendiği gibi restriktif patern lehine sonuç vermiştir. Tremblay Labrecque ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde İAH hastalarında DLCO ve kırılabilirlik alt grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (165). Ancak yapılan diğer çalışmalarda DLCO kırılabilir olan gruplarda daha düşük bulunmuştur (162,166,167). Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması anlamlı farklılık bulunamamasının nedeni olabilir. Solunum fonksiyon testleri ve DLCO İAH tanı ve prognozunda önemli yer tutmaktadır ve kırılabilirliği öngörmede etkin araçlar olarak kullanılabilir.

İAH hastalarında bilişsel bozukluğa katkı sağlayabilecek faktörlere örnek olarak hastalık şiddeti, kardiyopulmoner durum, inflamasyon şiddeti, obstrüktif uyku apnesi, dispne, yorgunluk ve depresyon gösterilebilir (168). Bors ve ark. yaptığı çalışmada hız ve bölünmüş dikkat gerektiren konularda şiddetli İPF'si olan hastaların hafif-orta şiddette İPF ve kontrollere kıyasla daha kötü kognitif performansının olduğunu

göstermiştir (169). Montgomery ve ark. akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda fiziksel, bilişsel, depresif ve kombine kırılabilirliği değerlendirmiş ve bilişsel kırılabilirliğin entübasyon süresi ve yoğun bakımda kalma süresini artırdığını göstermişlerdir. 4 kırılabilirlik ölçümü de akciğer transplantasyon bekleme listesi mortalitesi ile ilişkiliydi. Fiziksel kırılabilirliğe ek olarak bilişsel ve depresif kırılabilirliğin de değerlendirilmesi "kırılabilir" olarak adlandırılan hasta sayısını artırıyordu (170). Güzel ve ark. RA ve sağlıklı kontrollerle yaptığı çalışmada MMSE skorunun RA hastalarında daha düşük olduğunu ve hastalık aktivasyonu ile negatif yönde korele olduğunu göstermişlerdir (171). Tüm bunlarla beraber RA varlığının ileri yaşta kognitif disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (154). Bizim çalışmamızda RA-İAH grubunun MMSE skoru İAH olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,038$). İAH hastalarında yukarıda bahsedilen akciğer hastalığının kendisi, dispne, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar gibi faktörlerden dolayı bilişsel bozukluğun daha fazla olması beklenen bir durumdur.

Giannouli ve ark.'nın çalışmasına göre 6 dakika yürüme mesafesi, egzersiz sonrası kalp hızı, egzersiz öncesi ve sonrası oksijen saturasyonu nörobilişsel performansı değerlendirmede ön görücü olabilmektedir (172). Yine aynı çalışmada yüksek DLCO anlamsal akıcılık, sözel öğrenme, görsel hafıza üzerinde olumlu etki göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise DLCO ve FEV1/FVC ile MMSE total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,12$, $p=0,29$). MMSE farklı kategoride (örn. kayıt hafızası, hatırlama, dikkat ve hesaplama vs.) bilişsel fonksiyonları test etmekte ve hastalar total skor almaktadırlar. Bu fonksiyonların ayrı ayrı değerlendirilmesinde farklı sonuçlar elde edilebilir. Küçük bir pilot kohort çalışmasında etanersept ve adalimumab kullanımının yaşlı RA hastalarında MMSE skorlarını artırdığı gösterilmiştir (173). Yakın tarihli yapılan bir meta-analizde ise tsDMARD tedavisiyle demans riskinde azalma görülürken sDMARD'larda herhangi bir azalma yoktu. Anti-TNF'lerden en fazla etanersept demans riskinde azalma gösterirken bunu adalimumab ve infliksimab takip ediyordu. Bu etkileri inflamasyonu azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (174). RA-İAH ve RA'nın diğer sistemik tutulumlarının ve tedavide kullanılan ilaçların bilişsel fonksiyon üzerine etkilerinin daha net anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2022'de Cheng ve ark. tarafından KOAH hastaları ile yapılan bir çalışmada solunum kas eğitimi aldıktan sonra hastaların MMSE skoru, istirahat oksijen

saturasyonu, solunum fonksiyon ve diyafragma parametrelerinde olumlu yönde anlamlı değişiklik gözlenmiştir (175). Dowman ve ark. İPF, asbestozis, bağ doku hastalığı ilişkili İAH ve diğer İAH hastaları ile yaptığı çalışma ile solunum kas egzersizlerinin hastalara klinik olarak fayda sağladığını, 6 dakika yürüme mesafesinde artış sağladığını göstermişlerdir (176). Solunum kas egzersizlerinin fibrozisi olan hastalarda hastalık yönetiminde medikal tedavi ile beraber yürütülmesi gerektiğine inanıyoruz. Pulmoner rehabilitasyon hem fiziksel hem bilişsel fonksiyonları iyileştirmede etkili bir araç olarak kullanılabilir.

Yüksek IL-6 ve TNF- α seviyelerinin daha düşük kas gücü ve kas kütlesi ile olan ilişkisi (177) inflamasyon, sarkopeni, kırılgnalık arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır. Benzer şekilde inflamasyon belirteci olan IL-6 ve CRP, yürüme hızı ve kavrama kuvveti ile ilişkilendirilmiştir (178). Bu ölçümlere bazı kırılgnalık ölçeklerinde yer verilmektedir bu da inflamasyon ve kırılgnalığın somut ilişkisini açıklar. Nitekim Haider ve ark. 65 yaşından daha genç RA hastaları ile yaptıkları çalışmada hastalık süresinin uzun ve hastalık aktivasyonunun yüksek olmasının kırılgn ve kırılgnlığa yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (179). Benzer şekilde Tada ve ark.'nın çalışmasında da hastalık aktivitesinin yüksek olması ile kırılgnlığa yatkınlık ve kırılgnlık artmıştır. Yine aynı çalışmada kırılgn ve kırılgnlığa yatkın grup fiziksel, sosyal ve mental kategorilerden daha kötü sonuçlar almışlardır (180). Bizim çalışmamızda da hastalık aktivasyonu ile kırılgnlık arasında ilişki saptanmış olup tüm hastalarda RADAI-5, FRAIL ve EFS ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuç diğer çalışmalarla ortaklık göstermektedir. Çalışmamızda SDAI ve DAS28-CRP kırılgnlık ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon göstermemiştir. RADAI-5'in diğerlerine göre daha subjektif olması ve kırılgnlık ölçeklerindeki subjektif yorumlarla (yorgunluk hissi, sosyal destek, ruh hali vs.) daha fazla paralellik göstermesi bunun nedeni olabilir. Çalışmamızda hem İAH hem de İAH olmayan grupta hastalık aktivasyon skorları benzer bulunmuştur. Mena-Vázquez ve ark. çalışmasında RA-İAH hastalarında İAH olmayan RA hastalarına göre daha kötü HAQ (sağlık değerlendirme anketi) göstermişti (181). Bizim çalışmamız da buna benzer şekilde İAH varlığının hastalık aktivasyonu zayıf olsa bile daha yüksek kırılgnlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir.

RA'da hastalık süresi ve kırılgnlık ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Hastalık süresi ile kırılgnlığın ilişkisi olmadığını öne süre çalışmalar (182) olmakla

birlikte hastalık süresinin uzun olmasının kırılabilirliği artırdığı yönünde kanıtlar da mevcuttur (145,183). Bizim çalışmamızda hem İAH olan hem İAH olmayan grubun hastalık süreleri benzer (sırası ile 14,30 ve 14,30 yıl) bulunmuştur. İAH grubunun kırılabilirliğinin yüksek olması diğer faktörlere (yaş, komorbidite, İAH varlığı vs.) bağlanabilir.

Rietman ve ark.'nın topluma dayalı kohort çalışmasında yaşla birlikte fiziksel, bilişsel ve sosyal zayıflığın arttığı görülmüştür (184). Sheth ve ark. İPF hastalarında yaş ile birlikte kırılabilirliğin arttığını göstermişlerdir (185). Ohashi ve ark.'nın çalışmasında İAH olan RA grubu İAH olmayan RA grubuna göre daha yaşlı ve daha kırılabilir (164). Bizim çalışmamızda da kırılabilirliğin yüksek olduğu İAH grubunda yaş ortalaması daha yüksek (İAH olan ve olmayan sırasıyla 63,48 yıl ve 55,84 yıl $p<0,001$) bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Kırılabilirlik ölçümlerinde Fried'in Kırılabilirlik Ölçeği'nde (143) olduğu gibi (zayıf kavrama gücü, yavaş yürüme hızı, düşük fiziksel aktivite gibi) sıklıkla fiziksel performans değerlendirmesi yapılmaktadır. FRAIL'de daha fazla olmak üzere ve EFS'de de fiziksel performans sorgulanmaktadır. Yaşla birlikte fiziksel aktivitelerdeki azalma kırılabilirliği artıran en büyük sebep olabilir. Bunun yanında eşlik eden yaşlılardaki komorbidite ve komplikasyonlar, süregelen eklem deformiteleri, sosyal izolasyon gibi faktörler kırılabilirliğin artmasına katkı sağlayabilir.

Cinsiyet ve kırılabilirlik arasındaki ilişki çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir (180,182,186,187). Bizim çalışmamızda gruplar benzer oranda cinsiyet dağılımı olacak şekilde dizayn edildiği için bu faktörü tartışma dışı bıraktık.

Ozeki ve ark. RA ve toplum popülasyonu ile yaptığı çalışmada her iki grupta normal aralığın dışındaki BMI'nin ($<18,5$ kg/m^2 veya >25 kg/m^2) kırılabilirliği artırdığını ortaya koymuştur (187). Kas kütlesi ve fonksiyonundaki azalmayla birlikte olan obezite "sarkopenik obezite" olarak isimlendirilir ve sarkopenik obezite kırılabilirliğe yatkınlık ve kırılabilirlik riskini artırmaktadır (188). Obezitede artan yağ dokusu ile ortaya çıkan kronik inflamasyon (189) kırılabilirlik sürecine destek olabilir. Benzer şekilde Rietman ve ark. topluma dayalı kohort çalışmasında BMI ve fiziksel kırılabilirlik arasında U şeklinde ilişki ve BMI'de 20 kg/m^2 'den itibaren bilişsel zayıflıkla doğrusal ilişki bulmuşlardır (184). Bizim çalışmamızda kırılabilirliğin yüksek olduğu İAH grubunda BMI daha düşük ve normal aralığa daha yakın saptandı (İAH olan ve olmayan sırasıyla 26,29 kg/m^2 ,

29,02 kg/m² p=0,021). Ancak her iki grupta da dinç/kırılganlığa yatkın/kırılğan grupları arasındaki ilişkiye bakılmadı. İAH grubundaki kırılğanlık yaş, eşlik eden komorbidite ve akciğer hastalığının kendisine bağlı olabilir.

RA ve osteoartrit hastaları ile yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı, inme, diyabet, depresyon gibi komorbiditelerin varlığı kırılğanlığa yatkınlık ve kırılğanlık için risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (190). Çalışmamızda EFS'ye göre "şiddetli kırılğan" olan 7 hastanın 5'inde en az bir tane komorbidite eşlik ediyordu. Bununla birlikte çalışmamızda kardiyovasküler hastalık İAH grubunda daha yüksek saptanmıştır (p=0,001). Diğer komorbiditeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Kardiyovasküler hastalıkların fiziksel aktivitede kısıtlılığa yol açması, fonksiyonel kapasiteyi azaltması gibi sebepler kırılğanlık artışına yol açabilir. Fiziksel aktivitede azalma hem kırılğanlığı hem de kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Aynı zamanda vasküler hastalıklara bağlı demans ve bilişsel zayıflık da artabilmektedir (191). Bu bilgiler ışığında RA'da KVH, mortalite riskini artırdığı gibi (12) kırılğanlığı ve morbiditeyi artırarak önemli bir sağlık problemi olmaktadır.

Haider ve ark. genç RA hastalarıyla yaptığı çalışmada kırılğanlığa yatkın ve kırılğan grupta CRP, TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar parametreler dinç gruba göre daha yüksek ve hastalık aktivasyonunun da daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (179). İ inflamatuvar belirteçler hastalık aktivasyonunu tahmin edebilir ve SDAI, DAS28 gibi bazı aktivasyon indekslerinin bileşeni olabilir. Hastalık aktivasyonu da yukarıda tartışıldığı gibi kırılğanlıkla paralellik göstermektedir. Benzer şekilde Ohashi ve ark. da kırılğan olan RA grubunda CRP ve sedimentasyonu dinç RA grubuna göre daha yüksek buldular (164). Bizim çalışmamızda İAH olan ve olmayan gruplar arasında CRP ve sedimentasyon benzerdi. Buna paralel olarak hastalık aktivasyon skorları da iki grup arasında benzerdi. Kırılğanlığın gruplar arasındaki farkını yaş, komorbidite, İAH'ın kendisi gibi diğer faktörlere bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ohashi ve ark.'nın çalışmasının bir diğer sonucu gruplar arası RF ve anti-CCP pozitifliği benzerdi (164). Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

RA hastaları düşük kalsiyum ve vitamin-D alımı ve emilimi dahil çeşitli sebeplerden dolayı osteoporoz riski altındadır (92). 4000'e yakın kadının dahil edildiği GLOW Hamilton kohort çalışmasına göre mutlak kırılğanlık indeks ölçümleri sonraki yılda major osteoporotik kırık, düşme ve ölümü tahmin edebilmiş, major osteoporotik

kırık yaşayanlarda kırılabilirlik ölçümlerinde artış görülmüştür (192). Li ve ark. RA'lı hastalarda osteoporotik kırık yaşayanların kontrole göre daha kırılabilir olduğunu bulmuş ve kırılabilirliğin osteoporotik kırık ve hastaneye yatış riskini artırdığını tespit etmişlerdir (193). Wysham ve ark. ise RA'lı hastalarda erkeklerde femur boynu kemik mineral yoğunluğu ile kırılabilirlik arasında negatif, bağımsız bir ilişki bulmuştur (182). Bizim çalışmamızda kırılabilirlik ve osteoporoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da İAH grubunda osteoporoz, İAH olmayan grupta osteopeni anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,007$) bulunmuştur. İAH grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kırılabilirliğe yatkın ve kırılabilir olan grupta osteoporozda daha sık rastlanmıştır. İAH olmayan grupta ise dinç ve kırılabilirliğe yatkın/savunmasız grupta osteopeni daha sık izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamasında kısıtlı hasta sayısı etken olabilir. GLOW Hamilton kohortunun verileri kullanılarak major osteoporotik kırık ve kalça kırığı risk tahmini için kırılabilirlik indeksi ve FRAX karşılaştırıldığında kırılabilirlik indeks ölçümleri ve FRAX paralellik göstererek kırık riskini benzer şekilde tahmin edebilmiştir (194). Bu da bizlere kırılabilirlik ölçümlerini kırık, sakatlık, engelliliği öngörmede etkin araç olarak kullanabileceğimizi göstermektedir.

Zhao ve ark. tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarına göre osteoporozu olan hastalarda bilişsel bozukluk riski daha yüksek bulunmuştur (195). Seks hormon seviyelerinde azalma, kalsiyum ve elektrolit bozuklukları, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler osteoporoz ve bilişsel bozukluk gelişimi için ortak mekanizma olarak öne sürülmüştür (196). Bizim çalışmamızda ise osteoporoz ve MMSE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamıştır İAH olan ve olmayan sırasıyla $p=0,275$ ve $p=0,265$). Hasta sayısındaki kısıtlılığın ve osteoporoz tedavisi altındaki hastaların da dahil edilmesinin buna neden olduğunu düşünüyoruz. Literatür taramasında RA-İAH hastalarında osteoporoz, kırılabilirlik ve bilişsel durum ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanılmadı. Bu konuda RA ve RA-İAH hastaları ile daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeşitli meta-analiz sonuçlarına göre düşük vitamin-D düzeyleri ile kırılabilirlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Vitamin-D hücre içi reseptörlerine bağlanması sonrası kas hücrelerinde protein sentezini artırarak kas kitle ve gücünü artırmaktadır (197,198). Vitamin-D takviyesi sarkopeninin önüne geçerek kırılabilirliği azaltmada faydalı olabilir. Chang ve ark.'nın genel popülasyonla yapılan çalışmasında vitamin-D

düşüklüğünün kırılabilirlik ile olan ilişkisi Freid Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre EFS'de daha düşük bulunmuştur (199). Bizim çalışmamızda hem EFS hem FRAIL'e göre her iki grupta vitamin-D düzeyi ve kırılabilirlik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Her iki grupta da genel olarak vitamin-D eksikliği bulunmaktaydı. Çalışmamızda daha az hasta sayısının bulunması bu ilişkinin ortaya konmamasının nedeni olabilir. Gao ve ark. BDH-İAH, İPF ve sağlıklı kontrollerle yaptığı çalışmada BDH-İAH grubunda İPF ve sağlıklı gruba göre daha düşük vitamin-D düzeyi bulmuş, bu hastalarda vitamin-D eksikliğinin tedavisi sonrası akciğer fonksiyonlarında iyileşme kaydetmişlerdir (200). RA ve RA-İAH hastalarında vitamin-D eksikliği ve eksikliğin tedavisi ile kırılabilirlik arasındaki ilişki için daha ileri çalışmalar yapılabilir.

Vitamin-D santral sinir sisteminde VDR (vitamin-D reseptörü) yoluyla etki göstererek nöroprotektif, antiinflatuar ve antioksidan etkinliğe sahiptir. Ayrıca nörotransmitter gen ekspresyonunu düzenler (201). Chang ve ark.'nın çalışmasında vitamin-D düzeyinde düşüklük daha düşük MMSE skoru ile ilişkilendirilmiştir (199). Bizim çalışmamızda her iki grupta vitamin-D eksikliği görülmüş ve MMSE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (İAH grubunda $p=0,562$ İAH olmayan grupta $p=0,076$). İAH olmayan grupta vitamin-D eksikliği daha düşük MMSE skoruna eşlik ediyordu ($p=0,076$). Çalışmamızda vitamin-D takviyesi almakta olan hastalar hariç tutulmadığı için bu ilişki net saptanamamış olabilir. Annweiler ve ark. vitamin-D3 takviyesi alan ve almayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada başlangıçta her iki grubun MMSE skorları benzerken takip sonrası vitamin-D3 takviyesi alan grupta MMSE skorlarında iyileşme olduğunu gösterdiler (202). Buna karşın SYNERGIC çalışmasında hafif bilişsel bozukluğu olan yetişkin hastaları direnç egzersizleri, bilişsel eğitim ve vitamin-D takviyesini içeren 5 farklı kolda ayırmışlar ve bilişsel eğitim alan kollarla önemli ölçüde iyileşme kaydedilmişti. Tek başına egzersiz ve vitamin-D eklemek ise sonucu değiştirmeye yetmemişti (203). Bu çelişkili verilere göre vitamin-D eksikliği ve takviyesinin bilişsel durum üzerine etkileri için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ohashi ve ark.'nın çalışmasında RA-İAH grubunda İAH olmayanlara göre daha az MTX, daha fazla kortikosteroid, b/tsDMARD ve takrolimus kullanımı bulunuyordu (164). Çalışmamıza alınan RA-İAH hastaları yüksek oranda ritüksimab (%80) kullanmaktaydı. Daha az miktarda diğer b/tsDMARD kullanmaktaydı. İAH olmayan grupta ise MTX daha fazla (%72,5) idi. Daha az anti-TNF ve ritüksimab kullanan hasta

bulunuyordu. Fui ve ark. RTX ile tedavi edilen ve RTX'siz takip edilen RA-İAH hastaları ile yaptıkları çalışmada RTX kolunda 6 ay sonunda FVC'de hafif artış, 12 ay sonunda hafif azalma görürken DLCO'nun hem 6 hem 12 ay sonunda stabil kaldığını tespit ettiler (204). Yine iki farklı çalışmada (Vadillo ve ark., Şahin Eroğlu ve ark.) RA-İAH hastalarını retrospektif olarak değerlendirdiklerinde RTX alan hastalarda akciğer fonksiyonlarının stabil kaldığını gösterdiler (205,206). Mena-Vázquez ve ark. RA-İAH hastaları ile yaptığı kohort çalışmasında anti-TNF dışı bDMARD'lerin akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı, anti-TNF'lerin ilerleme riski ile ilişkilendirildiğini ve sDMARD'lerin herhangi bir risk oluşturmadığını tespit etmişlerdir (207). Wunderlich ve ark. MTX, anti-TNF, tosilizumab, abatasept ve ritüksimab alan RA'lı hastaları 2 yıl boyunca takip ettiler ve genel olarak tüm gruplarda tedavi yanıtını iyi buldular, hastaların çoğunda remisyon gelişmişti. Abatasept ve ritüksimab alan grupta diğerlerinden farklı olarak anti-CCP antikoları önemli ölçüde azalmıştı (208). Tüm bu sonuçlarla hastalarımızda yüksek oranda RTX ve bazı hastalarda tsDMARD kullanımı hastalık aktivasyonunun düşük ve iki grupta benzer olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastalık aktivasyon skorları her iki grupta benzerdi. Salaffi ve ark. remisyonda olmayan RA hastalarına bDMARD başladıktan 12 ay sonra yaptıkları değerlendirmede hastalık kontrolüne ulaşmanın kırılğan olan grupta daha zor, kırılğanlığa yatkın ve dinç olan grupta daha kolay olduğunu gösterdiler (209). Sobue ve ark. kırılğanlığın advers olaylara bağlı MTX tedavisinin kesilmesinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (210). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada anti-TNF ile tedavi edilen RA hastalarında kırılğan olanların kırılğan olmayanlara göre ciddi enfeksiyon ve hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (211). Bu veriler bize remisyonu hedeflemede kırılğanlık değerlendirmesinin göz önüne alınması gerektiğini ve kırılğanlığın ek komplikasyonları beraberinde getirebileceğini gösteriyor.

Bazı çalışmalarda anti-TNF (infliksımab, adalimumab) ve ritüksımabın kemik kaybını durdurabileceği gösterilmiştir. Tüm bu etkilerin ortak noktası sistemik inflamasyonun azalmasına bağlı kemik kaybının durmasıydı (212–214). RA tedavisinde kullanılan bu ilaçlar hem hastalık aktivitesini kontrol altına almada hem kemik kaybını önlemede ve kırılğanlığa gidişi azalmada etkili olabilir.

Sonuç olarak İAH olan RA hastalarında İAH olmayanlara göre daha yüksek kırılğanlık ve daha düşük kognitif fonksiyon bulduk. Bunun yanında hastalık

aktivasyonu ile kırılgnlık artmaktadır. Fried'e göre kırılgnlığın sakatlık ve engelliliğın öncüsü ve komorbiditelerin de kırılgnlığın etiyolojik risk faktörü olduğu (143) düşünülürse RA hastalarında remisyonu hedeflemek ve komorbiditelerin iyi yönetimi kırılgnlığa gidişini önleyebilir, yavaşlatabilir.

6. SONUÇLAR

İAH tutulumu olan RA hastalarında daha yüksek kırılabilirlik ve daha düşük bilişsel fonksiyon saptandı.

İAH hastalarında en sık UIP paterni görüldü ve kırılabilirlik ile ilişkiliydi.

Hastalık aktivasyonu arttıkça kırılabilirlikte artış görüldü.

Kırılabilirlik arttıkça MMSE'ye ait puanlarda azalma görüldü.

İAH olan RA hastalarında İAH olmayanlara göre daha fazla osteoporoz bulunuyordu ancak osteoporoz ve kırılabilirlik arasında ilişki bulunamadı.

Vitamin-D düzeyleri her iki grupta da düşüktü ve Vitamin-D düzeyi ile kırılabilirlik arasında ilişki bulunamadı.

REFERANSLAR

1. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018 Jun;45(2):237–55.
2. Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond Rheumatoid Arthritis Evaluation: What are We Missing? *Open Access Rheumatol*. 2021 Mar;Volume 13:45–55.
3. Beşirli A, Alptekin JÖ, Kaymak D, Özer ÖA. The Relationship Between Anxiety, Depression, Suicidal Ideation and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Psychiatric Quarterly*. 2020 Mar 25;91(1):53–64.
4. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):545–60.
5. Pan Y, Li Y, Ma L. Metabolites as frailty biomarkers in older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 Jan 5;118(1).
6. WHO Clinical Consortium on Healthy Ageing Topic focus: frailty and intrinsic capacity.
7. Gao RC, Wu ZG, Wu ZZ, Hao M, Wu GC. Frailty in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022 Jul;89(4):105343.
8. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):174–87.
9. Tuncer T. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2018 Jul 4;33(2):128–36.
10. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29–33.
11. Sokka T, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Vol. 26, *Clin Exp Rheumatol*. 2008.
12. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009 Oct 1;48(10):1309–13.

13. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400.
14. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jun 21;12(6):335–43.
15. SILMAN AJ, MACGREGOR AJ, THOMSON W, HOLLIGAN S, CARTHY D, FARHAN A, et al. TWIN CONCORDANCE RATES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM A NATIONWIDE STUDY. *Rheumatology.* 1993;32(10):903–7.
16. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 25;506(7488):376–81.
17. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Nov;30(11):1205–13.
18. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of Human Leukocyte Antigen-DRB1 on the Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. 2002;
19. Fries JF, Wolfe F, Apple R, Erlich H, Bugawan T, Holmes T, et al. HLA-DRB1 Genotype Associations in 793 White Patients From a Rheumatoid Arthritis Inception Cohort Frequency, Severity, and Treatment Bias. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 15];46(9):2320–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10485>
20. van der Woude D, Lie BA, Lundström E, Balsa A, Feitsma AL, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: A meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum.* 2010 May 29;62(5):1236–45.
21. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Feb;31(1):3–18.
22. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jun 27;39(4):461–8.

23. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr Rev.* 2007 Aug 1;28(5):521–74.
24. PESCHKEN CA, ROBINSON DB, HITCHON CA, SMOLIK I, HART D, BERNSTEIN CN, et al. Pregnancy and the Risk of Rheumatoid Arthritis in a Highly Predisposed North American Native Population. *J Rheumatol.* 2012 Dec;39(12):2253–60.
25. Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015 Sep;42(9):1563–9.
26. Ghawi H, Crowson CS, Rand-Weaver J, Krusemark E, Gabriel SE, Juhn YJ. A novel measure of socioeconomic status using individual housing data to assess the association of SES with rheumatoid arthritis and its mortality: a population-based case-control study. [cited 2023 Oct 20]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006469>
27. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan 29;54(1):38–46.
28. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. [cited 2023 Oct 20]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/5/856/1815825>
29. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ.* 2012 Jul 10;345(jul10 2):e4230–e4230.
30. Blood Transfusion, Alcohol Use, and Anthropometric Risk Factors for Rheumatoid Arthritis in Older Women [Internet]. 2002. Available from: www.jrheum.org
31. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1949–53.
32. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis*

- Rheum [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 Oct 20];50(12):3804–12.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15593211/>
33. Jin J, Li J, Gan Y, Liu J, Zhao X, Chen J, et al. Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5681.
 34. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. 2011;
 35. Afrasiabi S, Chiniforush N, Partoazar A, Goudarzi R. The role of bacterial infections in rheumatoid arthritis development and novel therapeutic interventions: Focus on oral infections. *J Clin Lab Anal*. 2023 Apr 24;37(8).
 36. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4(1):18001.
 37. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2013 Dec;25(6):728–35.
 38. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb;46(2):183–96.
 39. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in pre-morbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan 21;67(6):860–6.
 40. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb 28;62(2):383–91.
 41. VanderBorghet A, Geusens P, Raus J, Stinissen P. The autoimmune pathogenesis of rheumatoid arthritis: Role of autoreactive T cells and new immunotherapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Dec;31(3):160–75.
 42. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*. 1997 Jan;40(1):5–18.
 43. Colville-Nash PR, Scott DL. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jul 1;51(7):919–25.

44. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, 't Hart BA, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1481–8.
45. Sudoł-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Kwiatkowska B, Zaniewicz-Kaniewska K, et al. The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *J Ultrason.* 2012 Jun 30;12(49):202–13.
46. Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Nieciecki M, Sudoł-Szopińska I. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2018 Apr 30;56(2):111–20.
47. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils rheumatoid arthritis | in.
48. van den Berg WB. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 1999 Jun 30;58(3):136–41.
49. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017 Jan 12;2(2_suppl):S1–5.
50. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):219–29.
51. ÖZSOY Z, BİLGİN E, AKSUN MS, EROĞLU İ, KALYONCU U. Extremely high erythrocyte sedimentation rate revisited in rheumatic diseases: a singlecenter experience. *Turk J Med Sci.* 2022 Jan 1;52(6):1889–99.
52. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. *Postgrad Med [Internet].* 1998 [cited 2023 Dec 6];103(5):257–74. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipgm20>
53. Kalsi J, Isenberg D. Rheumatoid Factor: Primary or Secondary Event in the Pathogenesis of RA? *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;102(3):209–15.
54. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers.* 2013;35:727–34.
55. Newkirk MM. Rheumatoid Factors: Host Resistance or Autoimmunity? *Clinical Immunology.* 2002 Jul;104(1):1–13.

56. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jul 7;7(7):391–8.
57. Lee DM. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep 1;62(9):870–4.
58. Avouac J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov 3;65(7):845–51.
59. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Ronnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun 30;66(1):59–64.
60. Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Shimada K, Okamoto A, Hashimoto A, et al. Serum rheumatoid factor IgA, anti-citrullinated peptide antibodies with secretory components, and anti-carbamylated protein antibodies associate with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 13;23(1):46.
61. Kamiya H, Panlaqui OM. Systematic review and meta-analysis of the risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease related to anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody. *BMJ Open*. 2021 Mar 31;11(3):e040465.
62. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A Metaanalysis of the Increased Risk of Rheumatoid Arthritis-related Pulmonary Disease as a Result of Serum Anticitrullinated Protein Antibody Positivity. *J Rheumatol*. 2014 Jul;41(7):1282–9.
63. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27:S18–24.
64. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol*. 2021;144(4):403–12.
65. BALINT G. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):631–45.
66. McGonagle DM, Wake R, Emery P. Imaging the joints in early rheumatoid arthritis. 2001 [cited 2023 Dec 6]; Available from: <http://www.idealibrary.com>

67. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med*. 2019 Nov 9;124(11):1087–100.
68. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med*. 2019 Nov 18;124(11):1128–41.
69. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012 Dec 1;51(suppl 6):vi5–9.
70. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):357–60.
71. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. 2005 Oct;12(3):153–65.
72. Haigh RC, McCabe CS, Halligan PW, Blake DR. Joint stiffness in a phantom limb: Evidence of central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003 Jul 1;42(7):888–92.
73. Walter P Maksymowych MESAHB, BLC, CD, MT ve ASR. HLA and Cytokine Gene Polymorphisms in Relation to Occurrence of Palindromic Rheumatism and Its Progression to Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* . 2002 Nov;2319–26.
74. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis.
75. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PHN. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):361–4.
76. Akil M, Amos RS. ABC of Rheumatology: RHEUMATOID ARTHRITIS--I: CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS. *BMJ*. 1995 Mar 4;310(6979):587–90.
77. David Hastings BE, Evans JA. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY Rheumatoid Wrist Deformities and Their Relation to Ulnar Driftt [Internet]. 1975. Available from: <http://journals.lww.com/jbjsjournal>
78. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int*. 2008 Aug 6;28(10):951–7.
79. Studer A, Athwal GS. Rheumatoid Arthritis of the Elbow. *Hand Clin*. 2011 May;27(2):139–50.
80. Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. THE RHEUMATOID SHOULDER. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1998 Feb;24(1):67–82.

81. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev.* 2021 Aug 10;44(4):1957–65.
82. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *The Spine Journal.* 2004;4:329–34.
83. Schmidt C, Ertel T, Arbogast M, Hügler B, Von Kalle T, Neff A. The Diagnosis and Treatment of Rheumatoid and Juvenile Idiopathic Arthritis of the Temporomandibular Joint. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(4):47–57.
84. Chen JJ, Branstetter BF, Myers EN. Cricoarytenoid Rheumatoid Arthritis: An Important Consideration in Aggressive Lesions of the Larynx. [cited 2023 Nov 15]; Available from: www.nci.nih.gov/cancerinfo/wyntk/larynx
85. Artul S, Jabaly-Habib H, Artoul F, Habib G. The association between Baker’s cyst and medial meniscal tear in patients with symptomatic knee using ultrasonography. 2015 [cited 2023 Nov 15]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.03.003>
86. Alonso-Gómez N, Pérez-Piqueras A, Martínez-Izquierdo A, Sáinz-González F. Quiste de Baker gigante. Diagnóstico diferencial de trombosis venosa profunda. *Reumatol Clin.* 2015 May;11(3):179–81.
87. Nakamura J, Nagashima T, Akiyama Y, Minota S. Ruptured Baker’s Cyst in Rheumatoid Arthritis. *Intern Med [Internet].* 2019 [cited 2023 Nov 15];58. Available from: <http://internmed.jp>
88. Rojas-Villarraga A, Bayona J, Zuluaga N, Mejia S, Hincapie ME, Anaya JM. The impact of rheumatoid foot on disability in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Dec 15;10(1):67.
89. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2018 Mar;153(2).
90. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Aug;53(2):191–209.
91. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JMW. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].* 1996 [cited 2023 Nov 17];55:190–2. Available from: <http://ard.bmj.com/>
92. Baker R, Narla R, Baker JF, Wysham KD. Risk factors for osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022 Sep;36(3):101773.

93. Bennett JL, Pratt AG, Dodds R, Sayer AA, Isaacs JD. Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Apr 17;19(4):239–51.
94. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014 Dec 1;53(12):2143–54.
95. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2008 Dec 15;59(12):1690–7.
96. Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10):S9–14.
97. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (B Aires)*. 2019 Jun 6;55(6):249.
98. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Sep 12;114(9):1441–54.
99. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017 Nov;43(4):561–71.
100. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018 Nov;44(4):571–84.
101. Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2022 Feb 21;42(2):689–711.
102. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012 Oct;106(10):1441–6.
103. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid Pleural Effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Jun;35(6):368–78.
104. Gauhar U, Gaffo A, Alarcón G. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):430–40.

105. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):361–71.
106. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan’s syndrome). *Eur J Intern Med*. 2010 Jun;21(3):168–72.
107. Atzeni F, Boiardi L, Sallì S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jul 10;9(7):649–57.
108. Hallowell RW, Horton MR. Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Spontaneous and Drug Induced. *Drugs*. 2014 Mar 26;74(4):443–50.
109. Samhouri BF, Vassallo R, Achenbach SJ, Kronzer VL, Davis JM, Myasoedova E, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec 10;74(12):2042–9.
110. Gochuico BR. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168(2):159.
111. GABBAY E, TARALA R, WILL R, CARROLL G, ADLER B, CAMERON D, et al. Interstitial Lung Disease in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug 1;156(2):528–35.
112. Karina Raimundo JJSALOAMKALCAF and JJS. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019 Feb 1;46(2):218–218.
113. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease–associated Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):372–8.
114. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014 Sep 1;53(9):1676–82.
115. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Han X, Crocket G, Lin M, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Aug 31;39(5):1108–18.

116. Stainer A, Tonutti A, De Santis M, Amati F, Ceribelli A, Bongiovanni G, et al. Unmet needs and perspectives in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A critical review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 16;10.
117. Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, Huang S, Feathers V, Lu B, et al. Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):656–63.
118. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022 May;21(5):103056.
119. Stainer A, Tonutti A, De Santis M, Amati F, Ceribelli A, Bongiovanni G, et al. Unmet needs and perspectives in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A critical review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 16;10.
120. Du CG. A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Medical Science Monitor*. 2015;21:708–15.
121. MOHD NOOR N, MOHD SHAHRIR MS, SHAHID MS, ABDUL MANAP R, SHAHIZON AZURA AM, AZHAR SHAH S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2009 Jul 16;12(2):136–44.
122. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1397–405.
123. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European Respiratory Review*. 2021 Jun 30;30(160):210011.
124. Visscher DW. Histologic Spectrum of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Jun 1;3(4):322–9.
125. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 6;379(23):2209–19.
126. Yoo H, Hino T, Hwang J, Franks TJ, Han J, Im Y, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open*. 2022;9:100419.

127. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2006 Aug 1;28(2):422–46.
128. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1–13.
129. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 1;192(1):17–29.
130. Diken Zilem, Şengül A, Coşkun Beyan A, Ayten İmer, Mutlu L, Okutan O. Desquamative interstitial pneumonia: Risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis (Review). *Exp Ther Med*. 2018 Nov 29;
131. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid Arthritis–related Lung Diseases: CT Findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81–91.
132. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):542–9.
133. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 1;69(4):638–43.
134. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *The Lancet*. 2009 Aug;374(9688):430–2.
135. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan 6;68(1):1–25.
136. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Jul 8;73(7):1108–23.
137. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying

- antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685–99.
138. Matson SM, Baqir M, Moua T, Marll M, Kent J, Iannazzo NS, et al. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2023 Apr;163(4):861–9.
139. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. 2019 [cited 2024 Jan 8]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.14670>
140. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology*. 2020 Aug 1;59(8):2099–108.
141. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.
142. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm--Issues and Controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul 1;62(7):731–7.
143. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.
144. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1365–75.
145. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Di Donato E, Carotti M. Prevalence of frailty and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Jul 26;38(7):1823–30.
146. Hanlon P, Morrison H, Morton F, Jani BD, Siebert S, Lewsey J, et al. Frailty in people with rheumatoid arthritis: a systematic review of observational studies. *Wellcome Open Res*. 2022 Sep 20;6:244.
147. Van Kan GA, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jan;12(1):29–37.

148. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jun;19(6):480–3.
149. Kojima G. Quick and Simple FRAIL Scale Predicts Incident Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental ADL (IADL) Disabilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Dec;19(12):1063–8.
150. Hymabaccus B. YBB, TDR, BC, ÖC, ÇH, SF, KE, HMG, CM. Yaşlılarda kırılabilirliği ölçmeye yönelik FRAIL ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. 11. Akademik Geriatri Kongresi 2018, (Antalya, Turkey). 2018;
151. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing.* 2006 Sep 1;35(5):526–9.
152. Røyset IM, Eriksen GF, Benth JS, Saltvedt I, Grønberg BH, Rostoft S, et al. Edmonton Frail Scale predicts mortality in older patients with cancer undergoing radiotherapy—A prospective observational study. *PLoS One.* 2023 Mar 24;18(3):e0283507.
153. Aygör HE, Fadiloğlu Ç, Şahin S, Aykar FŞ, Akçiçek F. VALIDATION OF EDMONTON FRAIL SCALE INTO ELDERLY TURKISH POPULATION. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018 May;76:133–7.
154. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife Rheumatoid Arthritis Increases the Risk of Cognitive Impairment Two Decades Later: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012 Aug 22;31(3):669–76.
155. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(5):339.
156. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189–98.
157. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4):273-281.
158. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: PtGA, PrGA, Global Assessment of Disease Activity, DAS, DAS28, SDAI, CDAI, PAS, PASII, RAPID, RADAI, RADAI-5, CASI, PDAS1, PDAS2, MOI-RA. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov 7;63(S11).

159. Hensor EMA, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology*. 2010 Aug 1;49(8):1521–9.
160. Verduri A, Carter B, Rice C, Laraman J, Barton E, Clini E, et al. Frailty Prevalence and Association with Clinical Outcomes in Interstitial Lung Disease, Asthma, and Pleural Disease. *Geriatrics*. 2023 Aug 13;8(4):82.
161. Weber A, Müller I, Büchi AE, Guler SA. Prevalence and assessment of frailty in interstitial lung disease - a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2023 Jan 25;20.
162. Guler SA, Kwan JM, Winstone TA, Milne KM, Dunne J V., Wilcox PG, et al. Severity and features of frailty in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2017 Aug;129:1–7.
163. Guler SA, Ryerson CJ. Frailty in patients with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):449–56.
164. Ohashi Y, Takahashi N, Sobue Y, Suzuki M, Sato R, Maeda M, et al. Associations of frailty with RA-ILD and poor control of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center retrospective observational study. *Journal of Orthopaedic Science*. 2023 Dec;
165. Tremblay Labrecque PF, Dion G, Saey D. Functional clinical impairments and frailty in interstitial lung disease patients. *ERJ Open Res*. 2022 Oct;8(4):00144–2022.
166. Farooqi MAM, O’Hoski S, Goodwin S, Makhdami N, Aziz A, Cox G, et al. Prevalence and prognostic impact of physical frailty in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respirology*. 2021 Jul 19;26(7):683–9.
167. Milne KM, Kwan JM, Guler S, Winstone TA, Le A, Khalil N, et al. Frailty is common and strongly associated with dyspnoea severity in fibrotic interstitial lung disease. *Respirology*. 2017 May 9;22(4):728–34.
168. Hanada M, Tanaka T, Kozu R, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Orchanian-Cheff A, et al. The interplay of physical and cognitive function in rehabilitation of interstitial lung disease patients: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023 Aug;15(8):4503–21.
169. Bors M, Tomic R, Perlman DM, Kim HJ, Whelan TP. Cognitive function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2015 Nov 15;12(4):365–72.

170. Montgomery E, Newton PJ, Chang S, Peng W, Jha SR, Wilhelm K, et al. Frailty Measures in Patients Listed for Lung Transplantation. *Transplantation*. 2022 May 19;106(5):1084–92.
171. Güzel Derya SSMSSİTAKKN. EVALUATION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PREDICTIVE VALUE OF JOINT DESTRUCTION AND DISEASE ACTIVITY. 2018.
172. Giannouli V, Markopoulou A, Kiosseoglou G, Kosmidis MH. Neuropsychological functioning in patients with interstitial lung disease. *Appl Neuropsychol Adult*. 2022 Nov 2;29(6):1290–5.
173. Chen YM, Chen HH, Lan JL, Chen DY. Improvement of cognition, a potential benefit of anti-TNF therapy in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010 Jul;77(4):366–7.
174. Xie W, Hou Y, Xiao S, Zhang X, Zhang Z. Association between disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis and risk of incident dementia: a systematic review with meta-analysis. *RMD Open*. 2024 Feb 27;10(1):e004016.
175. Cheng YY, Lin SY, Hsu CY, Fu PK. Respiratory Muscle Training Can Improve Cognition, Lung Function, and Diaphragmatic Thickness Fraction in Male and Non-Obese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Study. *J Pers Med*. 2022 Mar 16;12(3):475.
176. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017 Jul;72(7):610–9.
177. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 May 1;57(5):M326–32.
178. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and Prospective Relationships of Interleukin-6 and C-Reactive Protein With Physical Performance in Elderly Persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Dec 1;55(12):M709–15.
179. Haider S, Grabovac I, Berner C, Lamprecht T, Fenzl KH, Erlacher L, et al. Frailty in seropositive rheumatoid arthritis patients of working age: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):585–92.

180. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Correlation between frailty and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Data from the CHIKARA study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Dec 22;19(12):1220–5.
181. Mena-Vázquez N, Albaladejo LP, Manrique-Arija S, María C, Barco R, Cano CG, et al. Analysis of clinical-analytical characteristics in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: Case-control study. *Reumatol Clin*. 2021;17(4):197–202.
182. Wysham KD, Shoback DM, Andrews JS, Katz PP. Sex differences in frailty and its association with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Bone Rep*. 2020 Jun;12:100284.
183. Kojima M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, et al. Depression, physical function, and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021 Sep 3;31(5):979–86.
184. Rietman ML, van der A DL, van Oostrom SH, Picavet HSJ, Dollá© MET, van Steeg H, et al. The Association Between BMI and Different Frailty Domains: A U-Shaped Curve? *J Nutr Health Aging*. 2018 Jan;22(1):8–15.
185. Sheth JS, Xia M, Murray S, Martinez CH, Meldrum CA, Belloli EA, et al. Frailty and geriatric conditions in older patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2019 Mar;148:6–12.
186. Andrews JS, Trupin L, Yelin EH, Hough CL, Covinsky KE, Katz PP. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a US observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017 May 23;36(5):1031–9.
187. Ozeki S, Takeuchi K, Yasuoka M, Kamiji K, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, et al. Comparison of frailty associated factors between older adult patients with rheumatoid arthritis and community dwellers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Sep;96:104455.
188. Yang M, Hu M, Zhang Y, Jia S, Sun X, Zhao W, et al. Sarcopenic obesity is associated with frailty among community-dwelling older adults: findings from the WCHAT study. *BMC Geriatr*. 2022 Nov 16;22(1):863.
189. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Jan 3;127(1):1–4.
190. Cook MJ, Verstappen SMM, Lunt M, O'Neill TW. Increased Frailty in Individuals With Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis and the

- Influence of Comorbidity: An Analysis of the UK Biobank Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec 19;74(12):1989–96.
191. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? 2018 [cited 2024 Mar 6]; Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/65/1/80/5607911>
 192. Li G, Papaioannou A, Thabane L, Cheng J, Adachi JD. Frailty Change and Major Osteoporotic Fracture in the Elderly: Data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women 3-Year Hamilton Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016 Apr 1;31(4):718–24.
 193. Li G, Chen M, Li X, Cesta A, Lau A, Thabane L, et al. Frailty and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: Data from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Bone*. 2019 Oct;127:129–34.
 194. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Adachi JD. Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures. *Bone*. 2015 Aug;77:107–14.
 195. Zhao Y, Chen H, Qiu F, He J, Chen J. Cognitive impairment and risks of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023 Mar;106:104879.
 196. Kang HG, Park HY, Ryu HU, Suk SH. Bone mineral loss and cognitive impairment. *Medicine*. 2018 Oct;97(41):e12755.
 197. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Jul 30;12(8):2286.
 198. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016 Dec;94:70–6.
 199. Chang CI, Chan DC (Derrick), Kuo KN, Hsiung CA, Chen CY. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Feb;50:S17–21.
 200. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, Zhuang Y, Yu M, Dai J, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Aging*. 2020 Mar 12;12(5):4371–8.
 201. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res*. 2020 Apr 30;2020:1–10.

202. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thiery S, Beauchet O. Cognitive Effects of Vitamin D Supplementation in Older Outpatients Visiting a Memory Clinic: A Pre–Post Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr 11;60(4):793–5.
203. Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, Almeida QJ, Liu-Ambrose T, Middleton LE, et al. Effects of Exercise Alone or Combined With Cognitive Training and Vitamin D Supplementation to Improve Cognition in Adults With Mild Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open.* 2023 Jul 20;6(7):e2324465.
204. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J.* 2020 Mar 5;50(3):330–6.
205. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology.* 2020 Aug 1;59(8):2099–108.
206. Sahin Eroglu D, Colaklar A, Baysal S, Torgutalp M, Baygul A, Enes Yayla M, et al. Rituximab experience from a single centre for patients with rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES.* 2022;39(3):2022029.
207. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Feb 20;10(4):874.
208. Wunderlich C, Oliviera I, Figueiredo CP, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients—A longitudinal analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):709–14.
209. Salaffi F, De Angelis R, Farah S, Carotti M, Carlo M Di. Frailty as a novel predictor of achieving comprehensive disease control (CDC) in rheumatoid arthritis. [cited 2024 Feb 19]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05744-1>
210. Sobue Y, Suzuki M, Mochihito, Ohashi Y, Koshima H, Okui N, Funahashi K, et al. Relationship between frailty and methotrexate discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 21];42:2069–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06639-z>

211. Singh N, Gold LS, Lee J, Wysham KD, Andrews JS, Makris UE, et al. Frailty and Risk of Serious Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic or Targeted-Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 Feb 4;
212. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology*. 2005 Dec 1;44(12):1546–8.
213. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):373–6.
214. Hein G, Eidner T, Oelzner P, Rose M, Wilke A, Wolf G, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int*. 2011 Feb 27;31(2):269–72.

Ek 1: FRAIL Kırılgnlık Ölçeği

YORGUNLUK	Son 4 haftanın çoğunda veya tamamında yorgun hissettiniz mi?	Hepsinde veya Çoğu zaman 1, Hayır 0
DİRENÇ	10 basamak merdiveni dinlenmeden, tek başınıza ve yardımsız yürümekte herhangi bir zorluk çekiyor musunuz?	Evet 1, Hayır 0
AMBULASYON	200 metreyi tek başınıza ve yardımsız ve güçlük çekmeden yürümekte zorlanıyor musunuz?	Evet 1, Hayır 0
KOMORBİDİTE	Şu 11 hastalıktan 5'ten fazla bulunması hipertansiyon, diyabet, KOAH, MI, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı, kanser (küçük deri kanserleri dışında)	Evet 1, Hayır 0
KİLO KAYBI	Son 1 yıl içinde vücut ağırlığınızın %5'ini kaybettiniz mi?	Evet 1, Hayır 0
0: NORMAL 1-2 KIRILGANLIĞA YATKIN 3-5 KIRILGAN		TOPLAM .../5

Ek 2: Edmonton Kırılgnlık Ölçeği

BİLİŞSEL DURUM	Lütfen bu çizili dairenin bir saat olduğunu düşünün. Sizden sayıları doğru yerlerine koymanızı ve sonra elinizle 11'i 10 geçeyi göstermenizi istiyorum.	0: Hata yok	1: Küçük yerleştirme hataları	2: Diğer hatalar
GENEL SAĞLIK DURUMU	Geçen yıl kaç defa hastaneye yattınız?	0: 0 defa	1: 1-2 defa	2: 2'den fazla
	Genel olarak sağlığınıza nasıl tanımlarsınız?	0: Mükemmel, çok iyi, iyi	1: Orta	2: Kötü
FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK	Aşağıdaki maddelerin kaçında yardıma ihtiyacınız olur: <i>Yemek hazırlama, Alışveriş yapma, Ulaşım, Telefon, Ev temizliği, Çamaşır yıkama, Para idaresi, İlaç almak</i>	0: 0-1	1: 2-4	2: 5-8
SOSYAL DESTEK	Yardıma ihtiyacınız olduğunda size yardım edebilecek ve istekli herhangi birine güvenebiliyor musunuz?	0: Her zaman	1: Bazen	2: Hiç
İLAÇ KULLANIMI	Düzenli olarak 5 veya daha fazla farklı ilaç kullanıyor musunuz?	0: Hayır	1: Evet	
	Zaman zaman reçeteli ilaçlarınızı almayı unutuyor musunuz?	0: Hayır	1: Evet	
BESLENME	Son zamanlarda giysilerinizde bollaşmaya neden olacak kadar kilo kaybınız oldu mu?	0: Hayır	1: Evet	
RUH HALİ	Kendinizi sıklıkla üzgün veya depresif hisseder misiniz?	0: Hayır	1: Evet	
KONTİNANS	İstemsiz idrar kaçırma probleminiz var mı?	0: Hayır	1: Evet	
FONKSİYONEL PERFORMANS	Sizden bu sandalyeye rahatça oturmanızı rica ediyorum. Size 'gidin' dediğim zaman ayağa kalkın ve zeminde işaretli yere kadar (ortalama 3 metre) rahat ve güvenli yürüyün ve geri dönüp sandalyeye oturun. Süresi değerlendirilir.	0: 1-10 sn	1: 11-20 sn	2: >20 sn, hasta isteksiz veya desteğe ihtiyaç duyuyor
Kırılgn Değil 0-4 Savunmasız 5-6 Hafif Kırılgn 7-8 Orta Kırılgn 9-10 Şiddetli Kırılgn 11 ve üstü		TOPLAM: .../17		

Ek 3: MİNİ MENTAL DURUM TESTİ (MMSE)

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçını ()
Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada). ()
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)..... ()

