

## Geçirilmiş COVID-19 Enfeksiyonu Romatoid Artrit İnk Tanı Anındaki Bulgularını Etkiler mi?

## Does the History of COVID-19 Infection Affect the Symptoms at Initial Diagnosis of Rheumatoid Arthritis?

Reyhan KÖSE ÇOBANOĞLU<sup>1</sup>

## ÖZET

**AMAÇ:** Romatoid artrit (RA) etyopatogeneğinde viral enfeksiyonlar çevresel tetikleyici faktörler olarak rol almaktadır. Yeni coronavirus SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığın (COVID-19) otoimmüniteyi ve inflamatuvar artritleri tetiklediği bildirilmiştir. Çalışmanın amacı, klasik RA ile COVID-19 sonrası RA tanısı alan hastaların ilk tanı anındaki bulgularını karşılaştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Romatoloji polikliniğine başvurarak RA tanısı alan olgular retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Eklem yakınmaları başlamadan önce COVID-19 öyküsü olan ve olmayan hastalar olarak iki grup oluşturuldu. Cinsiyet, yaş, komorbidite, çalışma durumu, sigara, aile öyküsü, eklem tutulum paterni, semptom süresi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP), hastalık aktivite skoru-ESH (DAS28-ESH), romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrülline peptid (anti-CCP) kaydedildi. Normal dağılılan sayısal değişkenler için student-t testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U-testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** 61 yeni tanı RA hastasının %67,2' sinde (n=41) önceden COVID-19 öyküsü yoktu, %32,8'inde (n=20) COVID-19 enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara alışkanlığı, çalışma durumu, komorbidite açısından istatistiksel fark saptanmadı. Her iki grupta semptom süreleri istatistiksel açıdan benzerdi, COVID-19 öyküsü olan ve olmayan grupta sırasıyla 24 hafta (2-62), 18 hafta (2-120) saptandı. Eklem tutulum paternleri COVID-19 geçirmiş hastalarda %90'ı poli-simetrik, %10'u oligoartikülerdi. COVID-19 öyküsü olmayan hastalarda %87,8'i poli-simetrik, %12,2'si oligoartikülerdi, her iki grup arasında fark saptanmadı. ESH, CRP, DAS28-ESH düzeyleri ve RF ve anti-CCP varlığı da her iki grupta benzerdi.

**SONUÇ:** Bu çalışmada ilk tanı anında klasik RA hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, COVID-19 enfeksiyonu sonrası RA gelişen hastalar ile benzer bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonunun geçirilmiş olması RA' ın tanındaki bulgularını değiştirmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, romatoid artrit

## ABSTRACT

**AIM:** In rheumatoid arthritis (RA) etiopathogenesis, viral infections role as environmental trigger factors. The new corona virus COVID-19 has been reported to trigger the autoimmunity and inflammatory arthritis at the time of diagnosis.

**MATERIAL AND METHOD:** Two groups were formed in newly diagnosed RA patients depending on COVID-19 history before the initiation of joint symptoms. Gender, age, comorbidity, working status, smoking habits, family history, joint involvement pattern, symptom duration, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), disease activity scores (DAS28-ESR), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrulline peptide (anti-CCP) was recorded. Mann-Whitney U test was used for data that does not show normal distribution, student t test used for data showing normal distribution. Categorical data were compared using the chi-square test. P < 0.05 is considered statistically significant.

**RESULTS:** Of 61 newly diagnosed RA patients, 67.2% (n=41) had no previous history of COVID-19, and 32.8% (n=20) had a history of COVID-19 infection. There was no statistical difference in terms of age, gender, family history, smoking habit, working status and comorbidity between both groups. Symptom durations were statistically similar in both groups with and without a history of COVID-19, 24 weeks (2-62), 18 weeks (2-120), respectively. Joint involvement patterns were poly-symmetric in 90% and oligoarticular in 10% in patients with COVID-19 history. Without COVID-19 group, 87.8% were poly-symmetric and 12.2% were oligoarticular. ESR, CRP, DAS28-ESR levels and presence of RF and anti-CCP were also similar in both groups.

**CONCLUSION:** In this study, the demographic, clinical and laboratory characteristics of classical RA patients at the time of initial diagnosis were found to be similar to those of patients who developed RA after COVID-19 infection. Having a history of COVID-19 infection does not change the findings of RA at the time of diagnosis.

**Key word:** COVID-19, SARS-CoV-2, rheumatoid arthritis

<sup>1</sup>Aydın Devlet Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Aydın, Türkiye

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Reyhan KÖSE ÇOBANOĞLU ORCID: 0000-0001-9017-8483.

Adres: Medicana International İzmir Hastanesi, Yenişehir, İşçiler Cd. No:126, 35170 Konak, İzmir,

Türkiye

E-posta: reyhan\_kose@yahoo.com

Tel: +90 256 213 9002

## GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının Kasım ayında ortaya çıkan ve bir deniz ürünleri pazarından alınan yabani hayvanların etlerinin yenilmesiyle bulaştığı varsayılan yeni corona virüs (SARS-CoV-2) yüksek bulaştırıcılığa sahip olmasıyla hızla salgın haline gelmiş ve solunum yetmezliği ile seyreden coronavirus hastalığına (COVID-19) yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19'un 30 Ocak 2020'de pandemi statüsüne ulaştığını ve ardından 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi haline geldiğini deklare etmiştir (1). Ocak 2022 itibarıyla DSÖ'ye bildirilen 5.570.163 ölüm de dahil olmak üzere 340.543.962 onaylanmış COVID-19 vakası bulunmaktadır (1). SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesine ait bir yeni bir patojenik türdür, insandan insana çeşitli yollarla, özellikle solunum damlacıkları yoluyla bulaşır ve bu da topluma yayılmasını kontrol altına almayı zorlaştırır. Kuluçka süresi 1-14 gün arasında değişmekle beraber genelde 3-7 gündür (2). Virüs, hücre yüzeyinde bulunan insan anjiyotensin-dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü zarf spike glikoproteinini ile tanır ve bu reseptör aracılığıyla hücre içine girer. ACE-2 gastrointestinal sistemde, kan damarlarında ve epitelyal hücrelerde bulunmakla beraber yaygın olarak respiratuar traktta yer almaktadır. Dolayısıyla COVID-19, solunum sistemini hedef alarak, akciğer hasarına, solunum yetmezliğine ve sonuçta ölüme sebebiyet vermektedir (3,4).

Romatoid artrit (RA), kronik ve sistemik bir otoimmün hastalıktır ve ilerleyici sakatlığa, sistemik komplikasyonlara, sosyoekonomik maliyetlere yol açmaktadır. Nedeni tam olarak ortaya konulmasa da genetik ve çevresel birçok faktörle ilişkisi saptanmıştır (5). RA' da olduğu gibi otoimmün hastalıkların çoğunda viral enfeksiyonlar, etyopatogeneze rol alan çevresel tetikleyici faktörlerin en önemlilerinden biridir. COVID-19' un otoimmüniteyi (6) ve ilişkili hastalıkları tetikleyebileceği son zamanlarda literatürde yayımlanmıştır (7,8). Ayrıca COVID-19 hastalığı sırasında veya sonrasında gelişen inflamatuvar artritler ve seropozitif RA'da alevlenme bildirilmiştir (9-12).

Çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonu sonrası RA tanısı alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemek ve klasik RA özellikleriyle karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2020- Ağustos 2021 tarihleri arasında yeni tanı alan 61 RA hastasının dahil edildiği tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışma Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.12.2021 tarihinde 2021/24 protokol numarasıyla onam almıştır. Romatoloji polikliniğine eklem yakınmaları ile başvuran ve ilk kez tanı alan RA hastaları dahil edildi. 18 yaş altı-79 yaş üzeri olan hastalar, daha önce tanı almış inflamatuvar romatizmal hastalığı, akut veya kronik enfeksiyöz hastalığı olan, kanser öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. RA tanısı Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatizma Birliği 2010 Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri'ne göre konuldu (13). Nazofarengeal sürüntü ile alınan örnekte çalışılan real time PCR (Polymerase Chain Reaction) testi ile saptanmış COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan hastalar çalışmaya alındı. Klinik, laboratuvar ve demografik verileri hasta kayıtlarından geriye dönük olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, eklem yakınmalarının süresi, çalışma durumları (çalışmıyor/aktif çalışan/emekli), COVID-19 enfeksiyon öyküsü varlığı, sigara alışkanlığı (aktif kullanıyor/1 yıl içinde bırakmış ve içmemiş/1 yıldan uzun süre önce bırakmış), komorbidite, eklem tutulum paternleri, akut faz belirteçleri [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)], hastalık aktivite skorları (DAS28-ESH), otoantikörleri [romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrüllü peptid (anti-CCP)] kaydedildi. Eklem yakınmaları başlamadan önce COVID-19 öyküsü olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki grup oluşturuldu ve bu iki grup arasında demografik, klinik ve serolojik özellikler karşılaştırıldı. Ayrıca COVID-19 öyküsü olan hastaların üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya COVID-19 pnömonisi geçirenler olarak iki alt grup değerlendirildi ve bu iki grupta klinik ve serolojik özellikler karşılaştırıldı.

Sayısal değişkenlerin normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal değişkenler için student-t testi ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart deviasyon (SD) olarak sunuldu. Normal dağılmayan sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U-testi ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı ve verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekanslar ve yüzdeler olarak sunuldu. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yaş ortalaması 51.7±12.3 (27-77) olan 52 kadın, 9 erkek toplam 61 yeni tanı RA

hastasının %67,2 sinin (n=41) geçirilmiş COVID-19 öyküsü yokken, %32,8'inin (n=20) eklem yakınmaları başlamadan önce COVID-19 enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbirinde ekstra-artiküler tutulum gözlenmedi. COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan hastaların %5' inde tip 2 diabetes mellitus (DM), %10' unda hipertansiyon (HT), %5'inde koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. COVID-19 öyküsü olmayan hastaların %2,4' ünde astım, %9,7' sinde HT ve DM, %7,5' inde HT, %2,4' ünde HT ve KAH, %2,4' ünde KAH, %2,4' ünde KAH ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)H) mevcuttu. Her iki grup arasında yaş (p=0.875), cinsiyet (p=0.139), aile öyküsü (p=0.497), sigara alışkanlığı (p=0,09), çalışma durumu (p=0.268), komorbidite (p=0,403) açısından istatistiksel fark saptanmadı

Tablo 1

	COVID-19 pozitif (n=20)	COVID-19 negatif (n=41)	p
Yaş (ortalama±SD)	51.4±13.1	51.9±10.7	0.875
Cinsiyet			
Kadın % (n)	75 (15)	90.2 (37)	0.139
Erkek % (n)	25 (5)	9.8 (4)	
Aile öyküsü			
Yok % (n)	60 (12)	56.1 (23)	0.497
Var % (n)	40 (8)	43.9 (18)	
Sigara			
Yok % (n)	50 (10)	73.2 (30)	0.091
Var % (n)	50 (10)	26.8 (11)	
Meslek			
Çalışmıyor % (n)	70 (14)	58.6 (24)	0.268
Çalışıyor % (n)	25 (5)	26.8 (11)	
Emekli % (n)	5 (1)	14.6 (6)	
Komorbidite			
Yok % (n)	80 (16)	73.2 (30)	0.403
Var % (n)	20 (4)	26.8 (11)	

Her iki grupta semptom süreleri istatistiksel açıdan benzerdi, COVID-19 öyküsü olan ve olmayan grupta sırasıyla 24 hafta (2-62), 18 hafta (2-120), (p =0.793) saptandı. Eklem tutulum paternleri COVID-19 geçirilmiş hastalarda %90'ı (n=18) poli-simetrik, %10'u (n=2)'sinde oligoartikülerdi. COVID-19 öyküsü olmayan hastalarda %87,8'i (n=36) poli-simetrik, %12,2'si (n=5) oligoartikülerdi, her iki grup arasında fark saptanmadı. ESH, CRP, DAS28-ESH düzeyleri ve RF ve anti-CCP varlığı da her iki grupta benzerdi. Hastaların klinik ve serolojik verileri Tablo 2 de gösterilmiştir.

	COVID-19 pozitif (n=20)	COVID-19 negatif (n=41)	p
Semptom süresi (hafta) ortanca (IQR)	24 (13.75)	18 (17.5)	0.793
ESH (mm/saat) ortanca (IQR)	40 (27.5)	31 (15.5)	0.08
CRP (mg/ L) ortanca (IQR)	11.7 (15.25)	8 (9.9)	0.678
DAS -28 (ortalama ±SD)	4.99±0.76	4.90±0.76	0.927
Tutulum paterni			
- Poliartiküler % (n)	90 (18)	87.8 (36)	0.802
- Oligoartiküler % (n)	10 (2)	12.2 (5)	
RF			
- Negatif % (n)	65 (13)	61 (25)	0.763
- Pozitif % (n)	35 (7)	39 (16)	
Anti -CCP			
- Negatif % (n)	85 (17)	73.2 (30)	0.353
- Pozitif % (n)	15 (3)	26.8 (11)	

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C -reaktif protein, RF: Romatoid faktör, Anti -CCP: Anti -siklik sitrüllü peptid, DAS -28: Hastalık aktivite skoru IQR: interquantil range

COVID-19 öyküsü olan hastaların enfeksiyon sonrası artrit yakınmaları başlama süresi ortalama 13±7,4 hafta saptandı. %30'u (n=6) enfeksiyon öncesi artralji yakınması tarifliyordu. Hastaların %55'i ÜSYE, %45'i pnömoni geçirmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında akut faz belirteç düzeyleri, otoantikör pozitifliği ve hastalık aktivite skorları benzer bulundu, ancak enfeksiyon sonrası

eklem yakınmalarının başlama süresi karşılaştırıldığında pnömoni geçiren grupta bu süre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.03$ ), eklem tutulum paternleri her iki grupta benzerdi ( $p=0.884$ )

Tablo 3

	ÜSYE (n=11)	Pnömoni (n=9)	p
ESH (mm/saat) (ortalama±SD)	38.4±14.2	44 ±14.3	0.403
DAS-28 (ortalama±SD)	4.84±0.91	5.19±0.51	0.305
CRP (mg/L) ortanca (IQR)	13.4 (18)	10 (38)	0.542
Başlama süresi (hafta) ortanca (IQR)	10 (11)	16 (11)	0.036
RF			
- Negatif % (n)	72.7 (8)	55.6 (5)	0.642
- Pozitif % (n)	27.3 (3)	44.4 (4)	
Anti-CCP			
- Negatif % (n)	90.9 (10)	77.8 (7)	0.566
- Pozitif % (n)	9.1 (1)	22.2 (2)	
Tutulum paterni			
- Poliartiküler % (n)	90.9 (10)	88.9 (8)	0.884
- Oligoartiküler % (n)	9.1 (1)	11.1 (1)	
COVID-19 öncesi artralji-artrit			
- Yok % (n)	63.6 (7)	77.8 (7)	0.642
- Var % (n)	36.4 (4)	22.2 (2)	

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, RF: Romatoid faktör, Anti-CCP: Anti-siklik sitrülennmiş peptid, DAS-28: Hastalık aktivite skoru, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu IQR: interquantil range

## TARTIŞMA

Çalışmada yakın zamanda COVID-19 öyküsü olan hastaların artrit prezentasyonu sonucu RA sınıflandırılmasında, klasik RA özellikleriyle benzer özellikte olduğu gözlemlenmiştir. Literatürde COVID-19 pandemisi öncesi koronavirüslerle ilişkili artrit rapor edilmemişken, pandemi sonrası birçok vaka bildirimini literatürde gittikçe artan düzeyde yer bulmaktadır.

Viral ilişkili artritlerin mekanizması birçok sebeple açıklanmaya çalışılsa da en bilinen ve kabul gören teori insan-virüs moleküler benzerliktir (14). Koronavirüslerin spike glikoprotein S gibi viral partiküllerinin insan ısı-şok proteinleri (HSP) ile benzerlik gösterdiği, bu sebeple HSP'lerin antijenik özellik kazanarak immün aktivasyona ve Guillan-Barre gibi nörolojik sendromlara sebep olduğu gösterilmiştir (8,15). Benzer mekanizmalar COVID-19 sonrası gelişen inflamatuvar artritlerde de öne sürülmüştür. Muhtemel mekanizmalar; moleküler benzerlik gösteren epitoplardan, sinovyal membranlarda da olması (9), bununla beraber SARS-CoV-2'nin Toll-like reseptör aktivasyonunda artışa neden olması, ayrıca Thelper-17 cevaplarında artışa ve regülatuar hücrelerin disfonksiyonuna neden olması sonucu inflamatuvar artrit gelişmesidir (10,11).

COVID-19 enfeksiyonu sonrası RA gelişimi ve seropozitif RA aktivasyonu de literatürde vaka raporları olarak bildirilmiştir (12,16,17). Derksen ve ark. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 61 hastanın anti-CCP düzeylerini ölçmüş, sadece 2 hastada pozitiflik saptamışlardır. Bu hastaların da daha önce var olan seropozitif RA tanıları mevcut olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber, aynı çalışmada başka bir kohorttan COVID-19 enfeksiyonu sonrası RA'ya benzer klinik gösteren 5 hasta saptanmış, bu hastaların 4'ünün 2010 RA sınıflama kriterlerine göre RA olarak sınıflandırıldığı, bir hastanın ise 5 yıldır tedavisiz remisyonunda olan seronegatif RA tanısı olduğu görülmüştür (16). 5 hastanın tümünde orta-ciddi COVID-19 enfeksiyon öyküsü vardı. Yazarlar her ne kadar pulmoner inflamasyonun, sitrülennmiş proteinlere karşı toleransın kırılmasında etkili ve RA gelişimini tetikleyici olduğu düşünülse de bu bağlantıyı kurmak için verilerin yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da COVID-19 geçiren hastaların RA kliniği ve seropozitiflik oranı, enfeksiyon geçirmemiş hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi, COVID-19'un RA gelişimini tetiklediğini elimizdeki verilerle yorumlamak mümkün değildir. Enfeksiyon sonrası artrit gelişme süresine bakıldığında ortalama 6,6 hafta saptanmış (16), 6 hastayı içeren bir başka vaka derlemesinde ise COVID-19 sonrası gelişen inflamatuvar artritlerin ortaya çıkış süresi genellikle günler-haftalar olduğu belirtilmiştir (9). Bu çalışmada artrit yakınmalarının ortaya çıkış süresi ortalama 13 hafta saptandı. Çalışmada ortalama sürenin literatürde bildirilen vakalardan kısmen uzun olması ülkemizdeki hastaların hekime ve ilaca erişiminin daha kolay ve

hızlı olması, dolayısıyla sık non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımlarına bağlı olabilir. Roongta ve ark. COVID-19 enfeksiyonundan 2 hafta sonra eklem yakınmaları başlayan ve takiplerinde 7 ay sonra otoantikorların pozitifleştiği (RF ve anti-CCP pozitif) bir RA vakası bildirmiştir (17). Hastanın ciddi COVID-19 pnömonisi geçirmiş olduğu ve bu inflamasyonun sitrüllene peptidler oluşmasını aktive ettiği, dolayısıyla seropozitif RA gelişimini indüklediği öne sürülmüştür (17). Roongta ve ark.'nın bildirdiği vaka raporunda hastanın serokonversiyonu 7 ay sonra gelişmiş olup COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu inflamasyonun yatışmış olması ve RA'nın genel sıklığı düşünülecek olursa, enfeksiyonun tetiklediği açık değildir. Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda ortalama 4 ay sonra artrit gelişmişti ve COVID-19 ÜSYE olarak geçiren hastalara göre daha fazla RF ve anti-CCP pozitifliği saptandı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ayrıca çalışmada COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların, enfeksiyon sonrası artrit gelişme süresi, ÜSYE geçiren hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu. Bu bulgunun da pandeminin ilk döneminde tedavi amacıyla yoğun kullanılan giren HCQ ve hiperinflamasyon bulgularını kontrol altına almak için verilen kortikosteroid tedavilerinin pnömoni nedeniyle tedavi gören hastalarda kullanılmasına bağlı olduğu düşünüldü.

COVID-19 enfeksiyonu sonrası RA gelişimini açısından nedensel bağlantı kurmak için literatürde henüz yeterli veri yoktur. Derksen ve ark. anti-CCP antikorunun değişken bölgesinin glikolizasyon profilini RA hastalarında ve post-covid RA hastalarında karşılaştırmış ve her iki hasta grubunda benzer görülmüştür (16). Yazarlar hastaların hem klinik fenotipinin, hem otoantikorların benzer olması sebebiyle COVID-19 sonrası RA'nın bağlantılı olmaktan ziyade rastlantısal geliştiğini düşünmüşlerdir. Öte yandan, Roongta ve ark. ciddi pulmoner inflamasyonun anti-CCP oluşmasını indüklemesi ve COVID-19 ile RA'nın benzer sitokin profili olması dolayısıyla bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir (17). RA ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık tablosunda benzer birtakım yolların ve sitokinlerin rol oynadığı çalışmalarca gözlemlenmiştir, dolayısıyla patogenezdaki bu benzerlikler RA tedavisinde kullanılan hidroklorokin (HCQ), interlökin-6 blokörü (tosilizumab), interlökin-1 blokörü (anakinra), janus kinase -signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) inhibitörleri (tofositinib, barisitinib) gibi ajanların COVID-19'da kullanıma girmesine sebep olmuştur (18,19). Ciddi COVID-19 hastalarında RA'ya benzer şekilde chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) ve C-X-C motif chemokine ligand 10' un (CXCL10) gibi kemokinlerin artışının yanısıra CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde azalma ve yüksek TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 serum seviyeleri olduğu saptanmıştır (18). COVID-19 enfeksiyonu sonrası yüksek düzeyde aktive olmuş lenfositik popülasyon ve Th1/Th17 yanıtları, COVID-19 hastalarında RA oluşumu için önemli bir faktör olarak görülebileceği öne sürülmüştür (19). Ayrıca IL-6'nın RA'da olduğu gibi COVID-19 hastalığında da temel rol oynayan bir sitokin olduğu hatta seviyelerinin viral yük ile korele olduğu bulunmuştur, bu bağlamda IL-6 polimorfizmi gibi konak genetik faktörlerinin RA ve COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (20, 21). Bununla beraber, son yıllarda ortaya çıkan veriler, RA ile ilişkili otoimmünitenin bir mukozal bölgeden başlayabileceğini göstermektedir ve akciğerin bu mukozal bölgelerin başlıcası olduğu öne sürülmüştür (22-24).

Bu çalışmanın sınırlılıkları, tek merkez olması nedeniyle hasta sayısının az olması ve retrospektif veri elde edilmesidir. COVID-19 öyküsü olmayan RA hastaları grubunda COVID-19 geçirmiş ama test yaptırmamış ya da asemptomatik geçirmiş hastaların varlığı bilinmemektedir. Ayrıca çalışmanın karantina kurallarının yoğun olarak uygulandığı dönemde yürütülmesi sebebiyle eklem yakınmaları gelişen hastaların bir kısmının romatoloji polikliniğine başvurmadığı da düşünülebilir. Hastaların takip verilerinin olmayışı sebebiyle başlangıçta seronegatif RA kabul edilen hastalarda seropozitiflik gelişip gelişmediği ölçülemedi. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu sonrası seropozitif RA olarak sınıflandırılan hastaların COVID-19 enfeksiyonu öncesi serumları elde edilemediğinden, enfeksiyon öncesi otoantikör olup olmadığı bilinmemektedir. Hastalar takibi süresince RA dışında psöriatik artrit, spondiloartrit gibi farklı hastalıklara sınıflandırılabilir olması (25), çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı faktörüdür.

## SONUÇ

Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olan ve sonrasında RA tanısı almış olan hastaların bulguları, COVID-19 enfeksiyon öyküsü olmayan RA hastalarının klinik sunumundan farklılık göstermemiştir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>. Erişim tarihi 11.02.2022.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-9.
4. Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594.
5. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
6. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19:102524.
7. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413-414.
8. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25:731-5.
9. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357-62.
10. Conway R, König MF, Graef ER, et al. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res*. 2021;232:49-59.
11. Cincinelli G, Di Taranto R, Orsini F, et al. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(23):e26089.
12. Perrot L, Hemon M, Busnel J-M, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e6-8.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
14. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):80-94.
15. Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A, et al. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102591.
16. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1096-98.
17. Roongta R, Chattopadhyay A, Ghosh A. Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?'. *Ann Rheum Dis*. 2022;annrheumdis-2021-220479.
18. Elemam NM, Maghazachi AA, Hannawi S. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: mutual outburst cytokines and remedies. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(6):929-38.
19. Tripathy A, Swain N, Gupta B. The COVID-19 pandemic: an increased risk of rheumatoid arthritis. *Future Virol*. 2021 Jun;10.2217/fvl-2020-0393.
20. Li F, Xu J, Zheng J, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Chinese Han population: a case-control study and a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:5714.
21. Kirtipal N, Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;39(12):4563-5.
22. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, et al. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9(3):295-309.
23. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):64-71.
24. Chatzidionisy A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):76-82.
25. Chaudhry ZS, Nellessen N, Reis C, et al. The development of inflammatory arthritis following SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Fam Pract*. 2022;8:cmac029.