

Diyarbakır ilinde yeni kurulan bir romatoloji polikliniğinde romatoid artrit hastalarının özellikleri: Gecikmiş tanı

Features of patients with rheumatoid arthritis in a newly organized rheumatology clinic from Diyarbakır: delayed diagnosis

Ömer Karadağ, Neslihan Yılmaz

T.C. Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği, Diyarbakır

Özet

Amaç: Romatoid artrit (RA) erken tanı ve tedavi, eklem hasarının ve fonksiyonel kaybın azaltılmasında önem taşımaktadır. Bu nedenle semptomların ilk başlangıcından tedavi başlanana kadar geçen süre kritiktir. Çalışmamızda yeni açılan bir romatoloji kliniğine başvuran RA hastalarında tanı alma süreci özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Şubat 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne başvuran RA hastalarının kayıtları incelenerek tedavi öncesi semptom süresi, tanı aldığı klinikler ile laboratuvar ve klinik bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 434 (kadın/erkek: 351/83) hasta dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi semptom süresi ile tanı sonrası hastalık süresi sırasıyla medyan 18 (IQR: 11-36) ay ve 36 (12-77) ay bulundu. Hastaların 315 (%72.5) tanesi daha önce RA tanısı almış iken 119 (%27.5) hastaya yeni tanı konulmuş idi. Yeni tanı alan hastalarda tedavi öncesi semptom süresinin daha önce RA tanısı konmuş gruba kıyasla daha kısa olduğu görüldü [medyan 12 (IQR: 6-24 ay) karşı 24 (IQR: 12-36) ay, $p<0.001$]. Cinsiyet, romatoid faktör pozitifliği ve aile öyküsü varlığına göre gruplandırıldığında tedavi öncesi semptom süresi açısından farklılık yokken, şiddetli aktif hastalığı olanlarda bu sürenin daha uzun olduğu gözlemlendi [24 (IQR: 12-36) ay]. Daha önceden tanı alan hastaların; 206'sına (%65.4) fiziksel tıp ve rehabilitasyon, 102'sine (%32.3) romatoloji ve 7'sine (%2.3) iç hastalıkları uzmanları tarafından tanı konulduğu belirlendi.

Sonuç: RA hastalarında medyan 18 ay tedavi öncesi semptom süresi tedavide oldukça geç kalındığının göstermektedir. Erken tanı ve tedavi için hekimlere ilaveten toplumun genelinde romatolojik hastalıklarının farkındalığının artırılması, özellikle kırsal bölgelerde akılcı yaklaşımlar olabilir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, erken romatoid artrit, tanı süreci, tedavi öncesi semptom süresi

Summary

Objective: Early diagnosis and treatment is important for decreasing joint destruction and functional disability of rheumatoid arthritis (RA). Thus time to the initiation of treatment is critical. This study aimed to delineate the course of diagnosis in RA patients in a newly organized rheumatology clinic.

Methods: Charts of RA patients seen between February 2010-July 2011 were retrospectively evaluated. Time to treatment, the types of clinics where the patients were diagnosed as RA, and laboratory and clinical findings were retrieved from hospital files.

Results: A total of 434 (female/male: 351/83) patients were included. Median time to treatment and disease duration were 18 (IQR: 11-36) months and 36 (IQR: 12-77) months respectively. Three-hundred-and-fifteen (72.5%) patients were previously diagnosed as RA whereas 119 (27.5%) had been newly diagnosed in our clinic. Time to treatment was shorter in newly diagnosed than previously diagnosed patients [12 (IQR:6-24) months vs. 24 (IQR:12-36) months, $p<0.001$]. Time to treatment was not different between groups regarding sex, rheumatoid factor seropositivity and having family history, however patients with severe disease activity had higher time to treatment than others [24 (IQR: 12-36) months]. Distribution of previously diagnosed patients according to clinics were; 206 (65.4%) in Physical Therapy and Rehabilitation, 102 (32.3%) in Rheumatology and 7(2.3%) in Internal Medicine.

Conclusions: Median time to treatment was 18 months for RA patients which is quite late. Increasing the awareness of physicians and community about rheumatic diseases could be a rational approach in early diagnosis and treatment in RA especially in rural areas.

Key words: Rheumatoid arthritis, course of diagnosis, early rheumatoid arthritis, time to treatment

İletişim / Correspondence:

Dr. Ömer Karadağ, Zafertepe Mahallesi İncesu Caddesi No: 72/2, 06670 Çankaya, Ankara.
Tel: 0532 632 13 19 • e-posta: omerk@hacettepe.edu.tr

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.003
Karekod / QR code:



Romatoid artrit kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olup, etkin tedavi edilmediği takdirde kalıcı eklem hasarı ve fonksiyonel sakatlığa yol açabilmektedir.^[1] Eklem hasarının hastalığın erken döneminde de görüldüğü, iki yıllık takipte radyolojik olarak kemik erozyonu bulgularının %75'lere kadar yükselebildiği bilinmektedir.^[2] Birçok çalışmada tedavi başlanmasındaki gecikmenin hastalık aktivitesi, remisyon, fonksiyonel kapasite ve radyolojik ilerleme oranlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.^[3-6]

Hastalığı modifiye edici ilaçlarla (DMARD) tedavinin 3 aydan daha geç başlanmasının 5 yıllık radyolojik ilerlemeyi arttırdığı bilinmektedir.^[7] Bu nedenle DMARD tedavisinin hastalık başlangıcından itibaren 3 ay içerisinde başlanması önerilmektedir.^[8] Yapılan çalışmalarda hastalık başlangıcından itibaren DMARD başlanmasına kadar geçen sürenin medyan 6 ila 42 ay arasında olduğu bildirilmiştir.^[9-11] QUEST-RA çalışmasında aralarında Türkiye'nin de olduğu 15 farklı ülkeden hastalar değerlendirilmiş ve ülkemizde medyan süre 12 ay bulunmuştur.^[12] Büyük şehirlerdeki üniversite hastanelerinin romatoloji kliniklerini kapsayan 218 hastalık son bir çalışmada tanıya kadar medyan 6 ay, DMARD tedavisine kadar 9 ay gecikme olduğu bildirilmiştir.^[13] Ancak bu çalışmalarda büyük şehirlerdeki üniversite hastanelerinden hastalar alındığından diğer bölgelerdeki durumu yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda Diyarbakır'da yeni açılan bir romatoloji kliniğinde görülen RA hastalarının ilk tanı alana kadar geçen süre ve farklı kliniklere göre takip özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Şubat 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde herhangi bir romatolojik hastalık tanısı almış 1,650 olgu arasından, ACR 1987 RA tanı kriterlerini karşılayan 434 hasta dahil edildi.^[14] Tanı kriterlerini karşılamayan ayrımlaşmamış artrit (n=216), juvenil romatoid artrit (n=26) ve erken artrit (n=18) hastaları çalışma dışı bırakıldı.

RA tanı kriterlerini değerlendirmek amacıyla hastane kayıt sistemine ek olarak oluşturulan demografik ve klinik özelliklerin kaydedildiği hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. ACR 1987 RA kriterleri, önceden tanı konulmuş RA hastalarının kayıtlı öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji bulgularına göre, yeni tanı alanlarda ise mevcut klinik ve laboratuvar bulgulara göre değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi semptom süresi (semptom başlangıcından hastalık modifiye edici ilaç başlanana kadar geçen süre), ilk tanı aldığı klinik ve hastalık süresi bilgileri kaydedildi.

Hastaneye ilk başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), anti-siklik sitriline peptid antikoru (anti-CCP)] incelendi. ESH, Westergren tekniği, CRP ve RF nefelometrik yöntem kullanılarak hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında ölçülmüş iken, anti-CCP; mikroELISA yöntemi ile başka merkezlerde 33 hastada çalışılabilirdi. Normal değer sınırı olarak ESH <20 mm/sa, RF <20 IU/mL, CRP <8 mg/dL, anti-CCP <20 IU/mL kabul edildi. Hastalık aktivitesi muayene eden hekim tarafından; hassas ve şiş eklem sayısı, akut faz yüksekliği ve sabah tutukluğu varlığı göz önüne alınarak 0-10 cm ölçeğine göre yapıldı.^[12] Buna göre 0-2.4 cm remisyon, 2.5-4.9 cm hafif aktif, 5.0-7.4 cm orta aktif, 7.5-10 cm şiddetli aktif olarak kabul edildi.

Daha önceden tanı almış hastalar Grup 1, yeni tanı konulanlar ise Grup 2 olarak adlandırıldı. Değerler ortalama±standart deviasyon veya medyan (IQR [*interquartile range*] 25-75) olarak verildi. Gruplar arası farklılıklar kategorik değişkenler için χ^2 testi ve nümerik veriler için student t-testi veya Mann Whitney U testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Veriler SPSS 11.0 ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya 434 (kadın/erkek: 351/83) hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 47.4±14.1 yıl idi. Demografik ve klinik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Hastalarda tedavi öncesi semptom süresi ortalama 25.7±29.2 ay, medyan 18 (IQR: 11-36) ay olarak saptandı. Yüzde 81 hastaya 6 aydan uzun sürede tedavi başlandığı görüldü (**Tablo 1**).

Grup 1'de bulunan eski tanı 315 hasta (%72.5) RA tanısı nedeniyle DMARD tedavisi almakta iken, Grup 2'deki 119 (%27.5) hastaya yeni tanı konularak tedavi başlandı. Grup 2'nin tedavi öncesi semptom süresinin Grup 1'den daha kısa olduğu görüldü [12 (IQR: 6-24 ay) karşı 24 (IQR: 12-36) ay, U= 12534.5, p<0.001], bunun dışında Grup 1 ve 2 arasında yaş, cinsiyet, akut faz yanıtı, otoantikör pozitifliği ve hastalık global aktivitesi açısından farklılık bulunmadı (**Tablo 1**). Grup 1'deki hastaların yaklaşık %40'ına, Grup 2'de ise %62'ine 12 ay ve daha kısa sürede tedavi başlandığı belirlendi ($\chi^2=20.62$, p<0.001, **Tablo 1**).

Klinik ve demografik özelliklerin tedavi öncesi semptom süresi üzerine olası etkisi de araştırıldı. Tüm hastalar cinsiyet, aile öyküsü varlığı, simetrik eklem tutulumu ve RF pozitifliğine göre ayrı ayrı alt gruplara ayrıldığında gruplar arasında tedavi öncesi semptom süresi açısından farklılık saptanmadı. Tüm hastaları hekim global değerlendirmesine göre alt gruplara ayırdığımızda, şiddetli

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile grupların karşılaştırılması.

	Tüm hastalar (n=434)	Grup 1 (n=315)	Grup 2 (n= 119)	p
Kadın /erkek, n	315/139	257/58	92/27	0.25
Aile öyküsü, n(%)	27 (5.9)	20 (6.1)	7 (5.6)	0.63
Ortalama yaş, yıl	47.4±14.1	48.1±18.3	45.4±15.6	0.07
Tedavi öncesi semptom süresi, ay	25.7±29.2	28.1±31.4	19.9±22.1	<0.001
	18 (IQR: 11-36)	12 (IQR:6-24)	24 (IQR:12-36)	
Tanı sonrası hastalık süresi, ay	36 (IQR:12-77)	36 (IQR:12-84)	(-)	
Hastaların tedavi öncesi süreye göre dağılımı, %				
<6 ay	19.0	14.3	30.5	<0.001
6-12 ay	26.9	25.1	31.4	
>12 ay	54.1	60.6	38.1	
ESH yüksekliği, %	61.0	61.2	60.5	0.90
CRP yüksekliği, %	56.5	57.5	54.0	0.52
RF pozitifliği, %	74.7	75.7	71.9	0.35
Anti-CCP pozitifliği, %	72.8	75.0	88.9	0.33
Doktor aktivite değerlendirmesi, %				
Şiddetli aktif	22.9	23.2	19.0	0.86
Orta aktif	44.9	44.7	47.6	
Hafif aktif	30.1	29.9	33.4	
Remisyon	2.1	2.3	0	

Değerler ortalama±SD veya medyan (IQR: 25-75) olarak verilmiştir. Grup 1: Daha önceden RA tanısı almış hastalar, Grup 2: Yeni tanı konulmuş hastalar.

hastalık aktivitesi olan hastaların, orta ve hafif hastalık aktiviteli hastalardan daha uzun tedavi öncesi semptom süresine sahip olduğu görüldü [sırasıyla 24 (IQR: 12-36) ay, 18 (IQR: 10-36) ay, 18 (IQR: 12-28) ay; şiddetli gruba karşı orta aktif grup $U= 3770$, $p= 0.004$; şiddetli gruba karşı hafif grup $U= 2517$, $p=0.011$].

Daha önceden RA tanısı almış olan hastalar tanı aldıkları kliniklere göre değerlendirildiğinde; 206 (%65.4) hastaya fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR), 102 (%32.3)

hastaya romatoloji ve 7 (%2.3) hastaya ise iç hastalıkları uzmanları tarafından tanı konulduğu görüldü. Tedavi öncesi semptom süresi açısından romatoloji ile FTR klinikleri arasında farklılık saptanmadı [sırasıyla 24 (12-28) karşı 18 (10-36) ay, $U=5935$, $p=0.25$, **Tablo 2**]. Başvuru anındaki hastalık aktivite durumlarına bakıldığında, romatoloji kliniklerinde izlenmiş olan hastaların %51.2'si orta-şiddetli aktif, %48.8'i hafif aktif-remisyonunda iken FTR klinikleri tarafından izlenen hastaların %74.7'ünün

Tablo 2. Farklı kliniklere göre tanı alma süreci ve tedavi seçimleri.

	Romatoloji klinikleri (n=102)	FTR klinikleri (n=206)	p
Tedavi öncesi semptom süresi, ay	24 (IQR: 12-28)	18 (IQR: 10-36)	0.25
Hastalık süresi, ay	42.5 (IQR:24-96)	33 (IQR:12-84)	0.03
Doktor aktivite değerlendirmesi, %			
Şiddetli aktif	18.6	25.3	0.002
Orta aktif	32.6	49.4	
Hafif aktif	44.2	23.6	
Remisyon	4.2	1.7	
Başvuru öncesinde aldığı ilaçlar, %			
Hidroksiklorokin	62.8	46.6	0.014
Sülfasalazin	61.6	52.9	0.181
Metotreksat	82.6	84.5	0.692
Leflunomid	50.0	36.8	0.042
Glukokortikoid	93.0	85.0	0.066
NSAİl	68.2	56.1	0.061
Biyolojik tedavi	6.9	0.7	<0.001

Değerler medyan (IQR:25-75) olarak verilmiştir, NSAİl: Non steroidal antiinflatuvar ilaçlar.

orta-şiddetli aktif, %25.3'ünün hafif aktif-remisyonda olduğu görüldü. Romatoloji kliniklerinde takip edilen hastalarda hidrosiklorokin ve leflunomid kullanımının daha fazla olduğu saptandı.

Tartışma

Romatoid artrit hastalığının erken dönemindeki hastalık aktivitesi hastaların fonksiyonel durumunu belirgin şekilde etkilemektedir. Bu dönem fırsat penceresi olarak değerlendirilmekte ve erken tedavi başlanmasının RA'nın doğal seyri olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.^[15] Özellikle etkin biyolojik ilaçların kullanıma girmesiyle erken tanı ve tedavi daha fazla önem kazanmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi geçen süre medyan 18 ay olarak bulunmuştur. Hastaların %80'inden fazlasında 6 aydan uzun sürede hastalık modifiye edici tedavi başlandığı saptanmıştır. Irvine ve ark.'nın yayınladığı 1980-1997 yıllarına ait verilerde zaman içerisinde hastaların romatoloji kliniklerine daha erken refere edildikleri gösterilmiştir.^[9] Buna rağmen hastaların yarısından azında 6 aydan kısa sürede DMARD başlandığı belirtilmiştir. Kanada'dan yapılan çalışmada tedavi öncesi süre medyan 6.4 ay bulunmuştur.^[11] Ulusal Romatoloji Kongresi'nde sunulan çalışmada bu süre 9 ay olarak bildirilmiştir.^[13] Hem QUEST-RA çalışmasındaki Türkiye verileri hem de yeni sunulan çalışma sonuçları daha önceden romatoloji kliniği olmayan bölgelerdeki sonuçları yansıtmamaktadır. Çalışmamızdaki medyan 18 aylık süre Diyarbakır'da tedavi başlangıcında oldukça geç kalındığını göstermektedir. Hastaların tanısında ve tedavisindeki gecikmeler, hastanın eğitim düzeyi, hekime ulaşmasında yaşadığı sorunlar, hastayı ilk değerlendiren hekimin yeterli klinik tecrübeye sahip olmaması, hastalığın başlangıcındaki bulguların yeterince tanımlayıcı olmamasıyla ilişkili olabilir.^[11]

Romatoid artrit tedavisinde fırsat penceresinin özellikle hastalığın erken dönemlerinde geçerli olduğu düşünülmektedir.^[15] Nitekim çalışmamızda şiddetli hastalık aktivitesi olan grubun tedavi öncesi süresi daha uzun bulunmuştur. Bu durum tanı ve tedavideki gecikmenin hastalık aktivitesini kontrol altına almayı güçleştirebileceği görüşünü desteklemektedir.

Ülkemizde romatoloji uzmanları sayısının azlığı ve çoğunlukla büyük şehirlerde bulunması tanı ve tedavideki gecikmenin önemli nedenlerinden birisidir. Diyarbakır'da ilk kez romatoloji kliniği kurulduktan sonra yeni tanı alan hastalardaki tedavi öncesi semptom süresi daha kısa olmasına rağmen 6 aydan kısa sürede tedavi başlanma oranı %30 civarındadır. Bu durum hekimler arasında romatolojik hastalıkların farkındalığının artırılması gerektiğini düşündürmektedir. Erken artrit klinikleri birçok

Avrupa ve Amerika ülkesinde oluşturulmuştur.^[16] Ülkemizde de bazı romatoloji kliniklerinde benzer uygulamalar için çalışmalar yürütülmektedir.^[17] Ülkemizde aile hekimliği uygulamasına geçilmesi nedeniyle hastaların hekime ulaşması kısmen kolaylaşmış olabilir. Erken artrit kliniklerinin oluşturulması ve pratisyen hekim/aile hekimlerine yönelik özellikle kas iskelet sistemi hastalıkları konusundaki bilgilendirme toplantıları ile hasta sevk etme sisteminin kurulması, erken tanı ve tedavide hedeflere erişmeyi kolaylaştırabilir.

RA tanısında kullanılan 1987 kriterleri ile erken tanının çok mümkün olmaması nedeniyle ACR ve EULAR inisiyatiflerinin birlikte oluşturduğu RA sınıflama kriterleri 2010'da yayınlanmıştır.^[18] Yeni kriterlerin en önemli farkları anti-CCP gibi hastalık tanısında çok önemli bir belirtecin yer alması ile romatoid nodül ve radyolojik bulgular gibi geç dönem hastalık bulgularını içermemesidir. Ancak ülkemizde özellikle büyükşehirler dışındaki merkezlerde anti-CCP testinin kullanıma girmesi yeni olmuştur. Nitekim çalışmamızda anti-CCP düzeyi bakılan hasta oranı oldukça düşüktür. Belirli merkezlerde anti-CCP'nin rutin çalışılması ve standardizasyonu erken tanıda önemli bir ilerleme sağlayabilir.

Romatoid artrit hastalarının tanı ve takibi romatoloji uzmanları dışında, iç hastalıkları ile FTR uzmanları tarafından da yapılabilmektedir. Çalışmamızda hastaların %72.5'i RA tanısı ile tedavi almakta iken %27.5'ine yeni tanı konulmuştur. Önceden tanı alan hastaların büyük çoğunluğu FTR uzmanlarınca değerlendirilirken, hastaların sadece %32.3'ünün romatoloji kliniklerine ulaşabildiği gözlenmiştir. İç Hastalıkları uzmanlarınca tanı ve takibi yapılan hasta oranı ise oldukça düşüktür. Bu durum iç hastalıkları uzmanlık eğitimi verilen bazı merkezlerde romatoloji uzmanının bulunmaması nedeniyle bu merkezlerden ihtisas alan hekimlerin, romatolojik hastalıkların tanı ve takibinde düşük oranda yer alıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Önceden tanı alan hastaların alt grup analizinde tanı öncesi semptom süresi açısından romatoloji ve FTR klinikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak FTR kliniklerinde takip edilen hastalarda daha yüksek hastalık aktivitesi belirlenmiştir. Bu durum klinikler arası farklı tedavi yaklaşımlarından kaynaklanabilir. Nitekim hidrosiklorokin ve leflunomid tedavilerinin romatoloji kliniklerinde daha fazla tercih edildiği gözlenmiştir. Ayrıca biyolojik ilaçların sadece romatoloji uzmanları ile üniversite ve eğitim araştırma hastanesi FTR kliniklerinde reçete edilebilmesi bu farklılıkta rol oynamış olabilir.

Sonuç olarak romatoid artrit hastalarındaki medyan 18 aylık tedavi öncesi süre tedavide oldukça geç kalındığını

göstermektedir. Bu sürenin istenilen düzeylere çekilebilmesi için, özellikle kırsal bölgelerde, erken artrit kliniklerinin organizasyonu ve hasta sevk etme sisteminin kurulması, hekimlere ilaveten toplumun genelinde romatolojik hastalıkların farkındalığının artırılması, akılcı olabilir.

Kaynaklar

1. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004;350:2591-602.
2. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
3. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.
4. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
5. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-14.
6. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3537-46.
7. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
9. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999;58:510-3.
10. Potter T, Mulherin D, Pugh M. Early intervention with disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis: where do the delays occur? *Rheumatology* 2002;41:953-5.
11. Jamal S, Alibhai SM, Badley EM, Bombardier C. Time to treatment for new patients with rheumatoid arthritis in a major metropolitan city. *J Rheumatol* 2011;38:1282-8.
12. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standart rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1491-6.
13. Akkoç N, Dalkılıç E, Karakoç E ve ark. Türkiye’de romatoid artrit hastalarında DMARD ve biyolojik ajan tedavilerine kadar geçen süre ve mevcut işgücü sınırlaması: ara analiz sonuçları. *RAED Dergisi* 2011;3(Suppl):S26-27.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
15. Breedveld F. The value of early intervention in RA--a window of opportunity. *Clin Rheumatol* 2011;30 Suppl 1:S33-9.
16. Cush J. Remodelling a rheumatology practice to facilitate early referral. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;58:591-604
17. Kısacık B, Onat AM, Pehlivan Y. Gaziantep Erken Artrit Çalışması (GREAT) aile hekimi eğitim programı sonuçları. *RAED Dergisi* 2011;3 Suppl:68.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.