



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYET VE GIDA KATKI MADDESİ KULLANAN ROMATOİD
ARTRİT HASTALARINDA KLİNİK AKTİVİTENİN TAKİBİ VE
DİĞER GRUPLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

MERVE BAYKUL

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İBRAHİM TEKEOĞLU

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYET VE GIDA KATKI MADDESİ KULLANAN ROMATOİD
ARTRİT HASTALARINDA KLİNİK AKTİVİTENİN TAKİBİ VE
DİĞER GRUPLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

MERVE BAYKUL

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İBRAHİM TEKEOĞLU

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Tez Sahibi : Dr. Merve BAYKUL
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Diyet ve Gıda Katkı Maddesi Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Klinik Aktivitenin Takibi ve Diğer Gruplarla Karşılaştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2022 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2022
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02/10/2022-E.12313 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Sayı 71522473/050.01.04/84 sayılı etik kurul onayıdır.

.../.../2022

Merve BAYKUL

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız danışman Hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU'na, tezimin son halini almasında yardımcı olan Prof. Dr. Kemal NAS ve Prof. Dr. Ayhan Kamanlı'ya yazım aşamasında yardımcı olan Doç. Dr. Derya GÜZEL ERDOĞAN ve Doç. Dr. Songül DOĞANAY'a, zorlu hekim olma yolculuğumda desteğini hiç esirgemeyen yanımda varlığını her zaman hissettiğim babama, anneme ve kıymetli eşime, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Merve BAYKUL

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xxii
ABSTRACT.....	xxiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Etiyolojisi	2
2.2.1. Genetik faktörler	2
2.2.1.1. Romatoid artrit’te insan lökosit antijen genleri.....	3
2.2.2. Otoimmünite	4
2.2.2.1. Romatoid faktörler	4
2.2.2.2. Sitrüline proteine karşı antikorlar	5
2.2.3. Cinsiyet ve hormonlar.....	5
2.2.4. Çevresel faktörler.....	6
2.3. Patogenez.....	6
2.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	8
2.4.1. Eklem tutulumu.....	9
2.4.1.1. El ve el bileği	9
2.4.1.2. Omuz	10
2.4.1.3. Dirsek.....	10
2.4.1.4. Omurga.....	10
2.4.1.5. Kalça	10
2.4.1.6. Diz.....	10
2.4.1.7. Ayak ve ayak bileği.....	11

2.4.1.8. Temporamandibular eklem	11
2.4.1.9. Krikoaritenoid eklem	11
2.4.1.10. Sternoklaviküler manubriosternal eklemler	11
2.4.1.11. Tendon ve ligamentler.....	11
2.4.2. Ekstraartiküler tutulumlar	11
2.4.2.1. Göz	112
2.4.2.2. Kardiyak tutulum	112
2.4.2.2.1. Perikard	112
2.4.2.2.2. Miyokard	112
2.4.2.2.3. Endokard	13
2.4.2.2.4. Kapaklar	13
2.4.2.2.5. Elektriksel anomaliler.....	13
2.4.2.2.6. Vasküler tutulum	13
2.4.3. Pulmoner tutulum	13
2.4.3.1. Hava yolu tutulumu.....	13
2.4.3.2. Parankimal tutulum	14
2.4.3.2.1. İnterstisyel akciğer hastalığı	14
2.4.3.2.2. Romatoid nodüller	15
2.4.3.3. Pulmoner vasküler tutulum	15
2.4.3.3.1. Pulmoner arteriyal hipertansiyon	15
2.4.3.3.2. Pulmoner vaskülit.....	15
2.4.3.3.3. Diffüz alveoler hemoraji.....	15
2.4.4. Eş tanımlar	16
2.4.4.1. Amiloidoz.....	16
2.4.4.2. Kaplan sendromu	16
2.4.4.3. İlaçlara bağlı akciğer tutulumu	16
2.4.5. Nörolojik tutulum	16
2.4.5.1. Atlantoaksiyal subluksasyon.....	16
2.4.5.2. Menenjit	17
2.4.5.3. Nöropatiler	17
2.4.6. Cilt tutulumu	17
2.4.7. Hematolojik tutulum	17

2.4.7.1. Anemi	17
2.4.7.2. Nötropeni	18
2.4.7.3. Lenfopeni	18
2.4.7.4. Trombositopeni	18
2.4.7.5. Eozinofili.....	18
2.4.7.6. Lenfoma	18
2.4.7.7. Felty Sendromu	18
2.4.8. Gastrointestinal ve hepatik tutulum	19
2.4.9. Renal tutulum.....	19
2.5. Laboratuvar	19
2.6. Görüntüleme Bulguları.....	19
2.7. Farmakolojik Tedavi	20
2.7.1. Glukokortikoidler.....	20
2.7.2. Hastalığı modifiye edici ajanlar (DMARD)	20
2.7.2.1. Konvansiyonel sentetik dmard'lar (csDMARD)	20
2.7.2.1.1. Metotreksat (MTX)	20
2.7.2.1.2. Leflunomid	22
2.7.2.1.3. Hidroksiklorokin	22
2.7.2.1.4. Sülfasalazin (SLZ).....	22
2.7.2.1.5. İmmüsupresifler.....	222
2.7.2.1.5.1. Azatioprin	233
2.7.2.1.5.2. Siklofosfamid.....	23
2.7.2.1.5.3. Siklosporin.....	23
2.7.2.1.5.4. Mikofenolat Mofetil.....	23
2.7.3. Biyolojik dmard'lar (bDMARD)	233
2.7.3.1. Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri	24
2.7.3.1.1. Etanercept	244
2.7.3.1.2. Adalimumab	244
2.7.3.1.3. Golimumab	244
2.7.3.1.4. Sertolizumab pegol.....	244
2.7.3.1.5. İnflksimab.....	25
2.7.3.2. Abatasept.....	25

2.7.3.3. Rituksimab	25
2.7.3.4. Tosilizumab.....	25
2.7.4. Hedefe yönelik sentetik dmard'lar (tsDMARD)	26
2.7.4.1. Tofasitinib	26
2.7.4.2. Barisitinib.....	26
2.8. Romatoid Artrit ve Zerdeçal.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İstatistiksel incelemeler.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	63
7. EKLER.....	82
7.1. Etik Kurul Onayı.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	83

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

α : Alfa

AA: Amiloid ilişkili protein.

ACPA: Anti-sitrüline protein/peptit antikorları

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

ALT: Alanin aminotransferaz

APF: Antiperinükleer faktör

AST: Aminotransferaz

bDMARD: Hastalığı modifiye edici biyolojik ilaçlar

CCP: Siklik sitrüline peptit

COX: Siklooksijenaz

CRP: C-reaktif protein

DAS: Hastalık aktivite skoru

csDMARD: Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar

DMARD: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörleri

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatizma Savaş Derneği

GK: Glukokortikoidler

HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

HLA: İnsan lökosit antijeni

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

JAK-STAT: Janus kinaz sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörü

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

MHC: Major histokompatibilite kompleks

MHCH: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu

MMP: Matriks metalloproteinaz

MTX: Metotreksat

NF-κB: Nükleer faktör-kappa B

NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

PADI: Peptidil arjinin de iminaz

PTPN22: Protein tirozin fosfataz reseptör-22

RA: Romatoid Artrit

RAQoL: Romatoid artrit yaşam kalitesi ölçeği

RF: Romatoid faktör

SLZ: Sülfasalazin

STAT4: Transkripsiyon 4'ün sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü

TH: T yardımcı hücre

TNF: Tümör nekroz faktör

TRAF1/C5: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör-1

tsDMARD: Hedefe yönelik sentetik hastalığı modifiye edici ilaçlar

UIP: Usual interstisyel pnömoni

VAS: Vizüel Analog Skala

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Grupların Dağılımı.....	35
Şekil 4.2. Zamana Göre Sabah Tutukluluğu Süresinin Değişimi.....	37
Şekil 4.3. Zamana Göre Vizüel Analog Skala (VAS) Skorlarının Değişimi..	38
Şekil 4.4. Zamana Göre Hassas Eklem Sayılarının Değişimi.....	39
Şekil 4.5. Zamana Göre Şiş Eklem Sayılarının Değişimi.....	40
Şekil 4.6. Zamana Göre Hastalık Aktivite Skoru 28-ESH (DAS28-ESH) Skorlarının Değişimi.....	40
Şekil 4.7. Zamana Göre Uyku Hijyen İndeksi Puanlarının Değişimi.....	41
Şekil 4.8. Zamana Göre Yorgunluk Şiddet Ölçeği Puanlarının Değişimi.....	42
Şekil 4.9. Zamana Göre Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Skorlarının Değişimi.....	43
Şekil 4.10. Zamana Göre Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQoL) Puanlarının Değişimi.....	43
Şekil 4.11. Zamana Göre Duruöz El İndeksi Puanlarının Değişimi.....	44
Şekil 4.12. Sabah Tutukluluğu Süresinin Değişimi.....	46
Şekil 4.13. Vizüel Analog Skala (VAS) Skorunun Değişimi.....	47
Şekil 4.14. Hassas Eklem Sayısının Değişimi	47
Şekil 4.15. Hastalık Aktivite Skoru 28-ESH (DAS28-ESH) Skorunun Değişimi.....	48
Şekil 4.16. Uyku Hijyen İndeksi Puanının Değişimi.....	48
Şekil 4.17. Yorgunluk Şiddet Ölçeği Puanının Değişimi.....	49
Şekil 4.18. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Skorunun Değişimi.....	49
Şekil 4.19. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQoL) Puanının Değişimi.....	50

Şekil 4.20. Duruöz El İndeksi Puanının Değişimi.....	50
---	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Romatoid Artrit İle İlişkili Genler.....	4
Tablo 2.2. 1987 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Kriterleri.....	8
Tablo 2.3. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2.4. Romatoid Artrit'te Solunum Sistemi Hastalıkları.....	14
Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	34
Tablo 4.2. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4.3. Gruplara Göre Başlangıç Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.4. Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Ölçümlerindeki Değişimin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.5. Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Ölçeklerdeki Değişimin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.6. Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Klinik Aktivite Puanlarındaki Değişimlerin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.7. Kontrol Grubu ile Kurkumin Grubu 2. Ay ve 4. Ay Ölçümleri Değerlendirmeleri.....	44
Tablo 4.8. Kurkumin Grubu ile Kontrol Grubu Laboratuvar Ölçümleri.....	51

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada kurkumin ekstresi kullanımının Romatoid Artrit (RA) hastalarında laboratuvar parametreleri ve klinik hastalık aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı.

YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde RA tanısı ile takipli en az 12 haftadır metotreksat 10 mg/hafta, prednizolon 5-7.5 mg/gün ve folik asit 5mg/hafta tedavisi alan 30-60 yaş arası 60 kadın RA hastasında kurkumin kullanımını retrospektif olarak inceledik. 2x125 mg kurkumin ekstresini 2 ay kullanmış olan 30 hastayı kurkumin grubu olarak ve hiçbir gıda takviyesi almayan 30 hastayı kontrol grubu olarak aldık. Kurkumin grubunun Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri, hassas ve şiş eklem sayısı, Vizüel Analog Skala (VAS) ve Hastalık Aktivite Skoru 28-ESH (DAS28-ESH) skorları, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Romatoid Artrit Yaşam Kalite Ölçeği (RAQoL), Duruöz El İndeksi puanları ve sabah tutukluluğunun başlangıç, 2.ay ve 4.ayda değişimlerini değerlendirdik. Kontrol grubuna göre karşılaştırdık.

BULGULAR: Kurkumin alan grupta başlangıca göre 2. ayda sabah tutukluluğu süresi, VAS, HAQ ve DAS28-ESH skoru, hassas eklem sayısı, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, RAQoL ve Duruöz El İndeksi puanlarında istatistiki anlamlı fark saptanmıştır. 2. ay ile 4. ay arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır. Şiş eklem sayısında iyileşme başlangıca göre 4. ayda gerçekleşmiştir. Fakat ESH ve CRP değerlerinde başlangıç ile 2. ay arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Kurkumin grubu 2. ay ve 4. ay sabah tutukluğu süresi, VAS skorları, hassas eklem sayısı, DAS28-ESH, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, HAQ, RAQoL ve Duruöz El İndeksi puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. ESH, CRP değerleri ile şiş eklem sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

SONUÇ: RA hastalarının tedavisi uzun ve maliyetlidir. RA hastalarında kurkumin takviyesi ağrıyı ve yorgunluğu azaltarak, eklem bulgularını ve fonksiyonelliği iyileştirerek hastalara dinamik bir hal sağlar. Medikal tedavinin yanına kurkumin takviyesi eklenmesi hastaların remisyona ulaşmasında faydalı görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyet, kurkumin, romatoid artrit

ABSTRACT

Follow-Up Of Clinical Activity And Comparison With Other Groups In Rheumatoid Arthritis Patients Using Dietary And Food Additives

AIM: In this study, the effects of the use of curcumin extract on laboratory parameters and clinical disease activity in Rheumatoid Arthritis (RA) patients were investigated.

MATERIALS AND METHODS: 60 women aged 30-60 years who have been followed up with the diagnosis of RA in the outpatient clinic of the Department of Rheumatology, Department of Physical Medicine and Rehabilitation of Sakarya University, receiving methotrexate 10 mg/week, prednisolone 5-7.5 mg/day and folic acid 5mg/week treatment for at least 12 weeks. We retrospectively analyzed the use of curcumin in his patient. We included 30 patients who used 2x125 mg curcumin extract for 2 months as the curcumin group and 30 patients who did not take any food supplement as the control group. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) values of the curcumin group, number of tender and swollen joints, Visual Analogue Scale (VAS) and Disease Activity Score28-ESR (DAS28-ESR) scores, Sleep Hygiene Index, Fatigue Severity Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Rheumatoid Arthritis Quality of Life Scale (RAQoL), Duruöz Hand Index scores, and baseline morning stiffness. We evaluated the changes in the 2nd month and 4th month. We compared it to the control group.

RESULTS: There was a statistically significant difference in the duration of morning stiffness, VAS, HAQ and DAS28-ESH scores, number of sensitive joints, Sleep Hygiene Index, Fatigue Severity Scale, RAQoL and Duruöz Hand Index scores in the 2nd month compared to baseline in the curcumin group. There was no statistically significant difference between the 2nd month and the 4th month. Improvement in the number of swollen joints occurred at 4 months from baseline. However, there was no statistically significant difference between the baseline and the 2nd month in ESR and CRP values. The duration of morning stiffness, VAS scores, tender joint count, DAS28-ESH, Sleep Hygiene Index, Fatigue Severity Scale, HAQ, RAQoL and Duruöz Hand Index scores were found to be significantly lower in the curcumin group compared to the control group. There was no statistically significant difference in ESR, CRP values and the number of swollen joints.

CONCLUSION: Treatment of RA patients is long and costly. In RA patients, curcumin supplementation provides a dynamic state to patients by reducing pain and fatigue, improving joint findings and functionality. Adding curcumin supplement to medical treatment seems to be beneficial for patients to reach remission.

Keywords: Dietary, curcumin, rheumatoid arthritis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) bilateral el ve el bileği eklemleri, dirsek, omuz, kalça, diz, ayak bileği ve ayak eklemlerini tutan kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Hastaların tedavisinde erken müdahale edilmezse kalıcı eklem harabiyeti gelişebilir (Grassi ve ark., 1998; Scott ve Wolfe, 2010). Hastalığın tanısında ve takibinde klinik ve laboratuvar parametreler kullanılır. Tedavide nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, hastalığı modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Yoğun medikal tedaviye rağmen bazı RA hastalarında tam remisyon sağlanamamakta veya hastaların RA'ya bağlı semptomları tam olarak düzelmemektedir. Hastalar ve hekimler olabilecek en iyi sağlık durumuna ulaşabilmek için yeni arayışlara girmiştir. İnsan hayatında ilk ve en kolay değiştirilebilir bireysel faktör diyet alışkanlıklarıdır. Medikal tedaviye ek olarak dışarıdan gıda katkı maddesi almak popüler hale gelmiştir. RA hastalarında değişik diyet denemeleri ve gıda katkı maddesi kullanım sıklığı gittikçe artmaktadır. Birçok çalışmada RA'lı bireylerin doğal ürün desteği kullanımı araştırılmıştır. Genel olarak bu çalışmaların sonuçlarına göre doğal ürün desteklerinin ağrı ve yorgunluğunu azaltmada, uyku kalitesini iyileştirmede semptomların hafifletilmesinde, şişliği azaltmada etkili olduğu vurgulanmıştır.

Literatür analizinde kurkuminin RA hastalarında yorgunluk ve fonksiyonel kapasite üzerine etkilerini araştırarak yeterli sayıda çalışma göremedik. Biz de bu çalışmamızda zerdeçalın etkin maddesi olan kurkuminin RA hastalarının fonksiyonel kapasitesi, klinik aktivite parametreleri ve laboratuvar değerleri üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Romatoid artrit (RA) metakarpofalangial, proksimal interfalangial ve metatarsofalangeal eklemler, omuz, dirsek, el bileği, kalça, diz ve ayak bileklerini simetrik olarak tutar. Sinsi başlangıçlı, kronik inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır. Tutulan eklemlerde ciddi sinoviyal inflamasyon ve proliferasyon görülür. Erken ve etkin tedavi yapılmazsa erozyon, harabiyet ve kalıcı deformite ile sonuçlanabilir (Grassi ve ark., 1998; Scott ve Wolfe, 2010). Ayrıca tendonlar, ligamentler ve fasya gibi eklem dışı yapılar da etkilenebilir (Mielants ve Van den Bosch, 2009). Hedef doku sinoviyumdur. Fakat ekstraartiküler bulgular da görülmektedir (Cojocaru ve ark., 2010a).

Yaklaşık olarak yetişkinlerde RA'nın yıllık insidansı 3/10.000 iken prevalansı %1'dir (Spector, 1990). Türkiye'nin genelinde yapılan çalışmada 4 012 kişi taranmış ve RA prevalansı %0,56 saptanmıştır. Kadınlarda %0,89, erkeklerde %0,1 olarak tespit edilmiştir. Bölgeler arası veriler değerlendirildiğinde, Karadeniz Bölgesi'nde hastalık prevalansı %2 ile en yüksektir. Akdeniz Bölgesi'nde %0,39, Ege Bölgesi'nde %0,56 olarak saptanmıştır (Tuncer ve ark., 2018).

2.2. Etiyolojisi

Etiyolojisi tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen RA'da genetik ve çevresel faktörlerin rolü bilinmektedir. Cinsiyet, sigara kullanımı, mikrobiyata, beslenme, obezite, enfeksiyonların rolü olduğu ileri sürülen tezlerdendir.

2.2.1. Genetik faktörler

Monozigotik ikizlerde RA gelişme riski, topluma göre 12 ile 62 kat daha yüksekken, dizotik ikizler veya kardeşlerde ise bu risk 2 ile 17 kattır. Bu önemli fark, RA'nın gelişimi için genetik bir zemin olduğunu gösterir (Weyand, 2000).

2.2.1.1. Romatoid artrit'te insan lökosit antijen genleri

RA patogenezinde etkisi bilinen çok sayıda spesifik genetik lokus tanımlanmıştır. Bunların arasında en güçlüsü 6. kromozomun kısa kolunda bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC) içinde yer alan insan lökosit antijeni (HLA) allelleridir. MHC çoğunca immun-modülatör olarak işlev görür. HLA genleri, Sınıf I, II ve III olarak MHC içinde 3 bölgeye ayrılmıştır. MHC'nin telomerik ucundaki sınıf I bölgesi, HLA sınıf I genleri, HLA-A, -B ve -C'yi içerir. HLA sınıf II bölgesinde, HLA-DR, -DP ve -DQ lokusları bulunur. Sınıf III bölgesi, sınıf I ve II bölgeleri arasında yer alır (Newton ve ark., 2004).

RA'nın HLA-Dw4 ile ilişkisi 1976 yılında saptanmıştır (Stastny, 1976). Daha yüksek çözünürlüklü HLA-DRB1 genotiplendirmesinin geliştirilmesi, farklı HLA-DR4 alellerinin RA ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca, farklı popülasyonlardaki çalışmalar, DR4 olmayan HLA-DRB1 alellerinin de hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Newton ve ark., 2004). RA ile negatif ilişkili olan DRB1*0103, *0402, *0802, *1302 RA'dan koruyucu rol oynar (Milicic ve ark., 2002).

HLA-DRB1*0401-DQB1*0301 haplotipinin daha büyük hastalık şiddeti, pozitif İmmünglobulin (Ig) M romatoid faktörü (RF) ve daha yüksek eklem deformitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (Cranney ve ark., 1999). Felty Sendromu DRB1*04 allelleri ile ilişkilendirilmiştir (Lanchbury ve ark., 1991).

Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) geni, HLA sınıf III bölgesindeki TNF gen kümesi içinde bulunur. TNF- α üretme kabiliyetindeki bireysel farklılıklar HLA genotipine veya diğer polimorfik belirteçlere bağlı olabilir. TNF- α RA gelişimi için majör sitokinlerden biridir. MHC sınıf III tümör nekroz faktörü-lenfotoksin bölgesi (6p21.3), HLA-DRB1'den farklı olarak RA gelişinde predispozan olabileceği gösterilmiştir (Mulcahy ve ark., 1996).

RA patogenezinde ilişkili olduğu gösterilmiş genler tablo 2.1'de sıralanmıştır (Deane ve ark., 2017).

Tablo 2.1. Romatoid Artrit ile İlişkili Genler

Genetik bölge	Olası mekanizma
HLA proteinlerini kodlayan MHC bölgeleri ortak epitop olarak adlandırıldı, burada en fazla risk 70 ve 71. pozisyonlarda amino asitlerle ilişkilidir (Gregersen ve ark., 1987).	Sitrüline edilmiş antikorların tercihli sunumu; inflamasyona neden olan hücre içi etkiler
Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) (Gregersen ve Batliwalla, 2005)	Genelleştirilmiş hücrel hiperaktivite; PTPN22 ve PAD etkileşimlerini bozabilir ve hipersitrülinasyona yol açabilir
İnterlökin-6 reseptörü (IL-6R) (Dayer ve Choy, 2010)	Anormal IL-6 metabolizmasına bağlı artan inflamasyon
Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör-1 (TRAF1/C5) (Daha ve ark., 2009)	Artmış inflamasyon
Transkripsiyon 4'ün sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü (STAT4) (Daha ve ark., 2009)	Artmış inflamasyon
Peptitil arginin deiminaz 4 (PADI4) (Suzuki ve ark., 2003)	Artan sitrülasyon
FC Gama Alıcı (FCGR)	Artmış antijen sunumu
CD40, CC kemokin ligandı 21 (CCL21), CC kemokin reseptörü 6 (CCR6)	Artan hücre aktivasyonu ve inflamasyonu
DNA metilasyon değişiklikleri	Değişen protein transkripsiyonundan iltihaplanmaya neden olan metilasyon değişiklikleri
Koruyucu? HLA DRB1*1301 (ACPA pozitif RA için azalmış risk)	Sitrüline edilmiş antijenlerin sunumunda azalma

2.2.2. Otoimmünite

RA otoreaktif T hücrelerinin eşlik ettiği, periferik kanda ve sinoviyal sıvıda otoantikorun bulunduğu otoimmun bir hastalıktır. Otoantijenlerin bir çoğu RA için spesifik değildir, başka hastalıklarda da varlığı saptanabilir. Otoantikorlar klinik ortaya çıkmadan yıllar önce kanda bulunabilir (Jansen ve ark., 2002; Jansen ve ark., 2003).

2.2.2.1. Romatoid faktörler

RF, IgG'in Fc kısmına karşı oluşmuş otoantikorlardır. En önemli formu IgM-RF'dir. IgA-RF ve IgG-RF de kanda ve sinoviyal sıvıda bulunabilir. En özgün ve sentivitesi en yüksek IgA-RF'dir (Rantapää-Dahlqvist ve ark., 2003). RF antikoru hastaların yaklaşık %75'inde bulunur, ancak RF diğer otoimmün hastalıklarda (örn. Sjögren Sendromu), bulaşıcı hastalıklarda (örn. hepatit, tüberküloz), sağlıklı nüfusta (%3-5) ve sağlıklı yaşlı bireylerde (%10-30) bulunduğundan özgüllüğü sınırlıdır. Nispeten düşük spesifitesine rağmen, RF varlığı RA için bir teşhis markeri olarak yaygın

olarak kullanılmaktadır. Hala Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tanı kriterlerinde yer almaktadır. Yüksek RF titreleri agresif hastalığın göstergesidir (Van Boekel ve ark., 2002).

2.2.2.2. Sitrüline proteine karşı antikorlar

Antiperinükleer faktör (APF) RA patogeneğinde yeni bir antikor olarak tanımlanmıştır. Bu faktör, şu anda sitrülinatelanmış rezidüle yönelik olduğunu bildiğimiz ve anti-sitrüline protein/peptit antikorları (ACPA) olarak bilinen yeni bir antikor grubunun ilkiydi. APF indirekt immüno Floresan ile saptanan ve insan bukkal mukoza hücrelerinin perinükleer granüllerindeki bileşenlere karşı gelişen antikordur (Vander Cruyssen ve ark., 2005).

ACPA saptanması için filaggrin, fibrinojen veya bazı peptitler kullanılır. En yaygın olarak kullanılan sentetik peptit siklik sitrüline peptit (CCP) olarak bilinir. Anti-CCP1 ve anti-CCP2 formu vardır (Union ve ark., 2002). Anti-CCP2 yerleşik RA için %55-80 sensitiviteye ve %90-98 spesifiteye sahiptir (Dubucquoi ve ark., 2004; Lee ve Schur, 2003; Pinheiro ve ark., 2003). RF ve anti-CCP hastalık semptomları aşikar olmadan önce de kanda bulunabilir. RF'nin anti-CCP'ye göre sensitivitesi fazladır. Spesitife anti-CCP, RF'ye üstündür. Fakat RF ve anti-CCP tanı için birlikte kullanıldığında spesifite %99-100'e erişir (Rantapää-Dahlqvist ve ark., 2003). ACPA Primer Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Juvenil İdiopatik Artrit, Psoriatik Artrit ve Hepatit C'de pozitif saptanabilir (Vander Cruyssen ve ark., 2005). Yüksek anti-CCP değerleri eroziv hastalıkla ilişkilidir (Kroot ve ark., 2000).

2.2.3. Cinsiyet ve hormonlar

Kadınlarda RA görülme oranı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum östrojenlerin etkisi ile açıklanabilir (Lang, 2004). Östrojen T helper hücre fonksiyonları için aktivatör görevi görürken, T supresör hücreler için inhibitör olarak işlev görür (Ahmed ve ark., 1985). Sinoviyal hücrelerde ve bellek T hücrelerinde östrojen reseptörleri vardır. Bu östrojen reseptörlerinin polimorfizmi RA ile ilişkilidir (Takagi ve ark., 2000). Gebeliğin son trimesterinde hastalık aktivitesinde remisyon görülebilir. Bu durum artmış IL-10 ekspresyonu, hücrel immünitedeki değişiklikler

ve α -fetoprotein üretimiyle ilişkili olabilir (Yan ve ark., 2006). Nulliparite ile RA riski artar. Emzirme ise RA gelişim riskini azaltır (Pikwer ve ark., 2009)

2.2.4. Çevresel faktörler

Enfeksiyonlar patogeneizde rol alabilir. *Proteus* ve *Mycoplasma*, *Epstein-Barr virüsü* ve *Parvovirüs B-19* ile RA arasında bir ilişki görülmüştür (Brisslert ve ark., 2013; Kotlarz ve ark., 2013; Ray ve ark., 2001; Thammasri ve ark., 2013; Van Der Heijden ve ark., 2000). RA hastalarının bağırsak mikrobiyomunda *Prevotella* türlerinin dengesizliği bulunmuştur (Vaahtovu ve ark., 2008). Yüksek karbonhidrat tüketimi barsak mikrobiyotasında *Prevotella* çoğalmasını artırırken, hayvansal protein ve doymuş yağ tüketiminin artması *Bacteroides*'in baskın hale gelmesini sağlar. Böylece RA gelişimi için risk faktörü oluşturur (Masuko, 2018; Wu ve ark., 2011).

Sigara, hava yollarında PADI ekspresyonunu hızlandırarak ACPA üretimini artırır. Sigara içmek, ACPA pozitif RA riski üzerinde daha belirgin bir etki ile seronegatif ve seropozitif RA riskini artırır. Bu risk doza bağlıdır (Hedström ve ark., 2018; Källberg ve ark., 2011; Linn-Rasker ve ark., 2006; Lundström ve ark., 2009).

Silika, asbest, cam tozu, tekstil boyaları gibi tozların inhalasyonu da RA ile ilişkili bulunmuştur. Silika maruziyeti ACPA pozitifliği ile birlikte RA gelişimine risk oluşturmaktadır (Stolt ve ark., 2010; Too ve ark., 2016).

2.3. Patogeneiz

Bağışıklık toleransının bozulması ve anormal aktivasyonu patogeneizde tetiği çeker. RA'nın gelişiminde otoimmünite ve doğal bağışıklık birlikte rol oynar. Hastaların sinoviyumda lenf nodundakilere benzer lenfoid foliküller bulunur. Uyarılabilir T ve B hücrelerini içerir. Otoantikor gelişimi ile lokal bir sinoviyal bağışıklık yanıtı oluşur. Antijene özgü T ve B hücrelerinin aktivasyonu ile otoantijen sunumu ve anormal inflamatuvar sitokin üretimi başlar (Boissier ve ark., 2012; Calabresi ve ark., 2018).

İnflame sinoviyum patofizyolojinin merkezindedir. Sellüler hiperplazi, angiogeneiz, inflamatuvar lökositlerin göçü gerçekleşir. Hücre yüzeyindeki adhezyon molekülleri,

proteinazlar, proteinaz inhibitörleri ve sitokinlerin ekspresyonunda değişiklikler oluşur. Hastalığın başlangıcında, dokuda ödem ve fibrin birikimi belirgindir. Eklem şişliği; doku ödemi ve fibrin birikiminden kaynaklanır. Sinoviyal intima tabakasında hiperplazi gelişir. Subintimal bölgede ise T ve B hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri birikir. Lokal invaziv sinoviyal doku yani pannus dokusu oluşur. Pannus kıkırdağa, subkondral kemiğe ve tendonlara penetre olur. Pannus RA'nın karakteristik bir özelliğidir ve eklem erozyonlarından sorumludur (Lee ve Weinblatt, 2001).

Kronik sinovitin başlaması ve devamlılığı; monosit ve makrofajların aktivasyonu, CD4 T hücrelerinin ve B lenfositlerin eklenmesiyle oluşur. T hücre aktivasyonu ile kemik ve kıkırdak harabiyeti gelişir. B lenfositler de plazma hücrelerine dönüşerek RF ve anti-CCP üretirler. Antikor üretimi immün komplekslerin oluşmasını, komplemanın aktive olmasını ve granülositlerin dokuya göçünü sağlar. Kronikleşen inflamasyon geri dönüşümsüz doku hasarına neden olur (Wisłowska, 1996).

RA'da görülen kıkırdak dejenerasyonu, matriks metalloproteinazların (MMP), aktif makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen enzimlerin, IL-1 ve TNF- α aktivasyonu sonucu gerçekleşir (Vincenti ve ark., 1994).

Sitokinler doku hasarı oluşumunda merkezi rol oynar. TNF- α , IL-1 ve IL-6 osteoklastları doğrudan aktive edebilir, siklooksijenaz-2'yi (COX-2) uyararak prostaglandin E2 üretiminin artmasına neden olabilir (Feldmann ve ark., 1996).

TNF, inflamasyonda anahtar bir sitokindir. TNF monositler, makrofajlar ve ayrıca bazı T hücreleri tarafından üretilir. TNF, regülatör T hücrelerinin inhibe ederek otoimmünitede rol oynar. TNF inflamasyonda görevli sitokinler ve kemokinlerin üretimini artırır. Sitokin ve kemokin artışıyla lökosit aktivasyonu başlar. Anjiyogenezi, hepsidini ve nosiseptör aktivasyonunu indükler. TNF MMP'lerin üretimini indükler, kıkırdak ve kemik hasarından sorumludur (Brennan ve McInnes, 2008; Noack ve Miossec, 2017).

IL-6 T ve B hücreleri, monositler, endotel hücreleri, mezangial hücrelerden salgılanır (Park ve Pillinger, 2007). IL-6 janus kinazlar (JAK-STAT) üzerinden etki gösterir.

IL-6, otoantikorlar ve immunglobülinlerin üretimini indükler, sinoviyumdaki fibroblast çoğalmasında rol oynar (Park ve Pillinger, 2007).

IL-12 sitokin grubu IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35'ten oluşur. Monositler, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. JAK-STAT yoluyla etkinlik gösterirler. İnterferon gama üretimini indükler. CD4 + T hücrelerinin olgun tip 1 T yardımcı (TH) efektör hücrelerine farklılaşmasında rol oynar. IL-12, TH2 polarizasyonunu, IL-4 ve IL-13 üretimini baskılar (Pope ve Shahrara, 2013). IL-23 tarafından uyarılan Th17 hücreleri IL-17 üretir. IL-17 osteoklastogenezi uyarır (Paradowska-Gorycka ve ark., 2010). IL-17, IL-6, nitrik oksit, birçok kemokin, sitokinin üretimini ve TNF- α 'nın etkinliğini artırır (Gaffen, 2009).

2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

Klinik sinsi başlangıçlıdır. Şikayetlerin başlayışı ile tanı alma arasında bir süre geçer. Kontitüsyonel semptomlar, halsizlik, yorgunluk, hafif ateş, kilo kaybı, yaygın kas ve eklem ağrıları vardır. Eklem şişliği ve sabah tutukluğu tabloya eşlik eder. Hastalar ilk bulgu olarak artritle de gelebilir. Tutulan eklemdede ağrı, hassasiyet, şişlik, kızarıklık, efüzyon ve hareket kısıtlılığı bulunur. İlerleyen dönemde eklem ankilozu ve deformiteler gelişebilir. RA'da genelde simetrik tutulum gözlenir (Lee ve Weinblatt, 2001). Tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte konulur. 1987'de ACR kriterleri oluşturulmuştur. Tablo 2.2'de belirtilmiştir (Arnett ve ark., 1988).

Tablo 2.2. 1987 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Kriterleri

• Eklemlerde en az 1 saat süren sabah tutukluluğu • En az 3 veya daha fazla eklemdede doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliği (artrit) • Simetrik tutulum • Romatoid nodüller • RF pozitifliği • Radyolojik erozyonlar ve/veya el ve/veya el bilek eklemlerinde osteopeni
--

İlk 4 kriter en az 6 haftadır mevcut olmalıdır. 4 veya 4'ten daha fazla bulgunun varlığında RA tanısı koyulur.

RA ilerleyici eklem yıkımı ile seyrettiği için erken tanı koymak önemlidir. 1987 ACR kriterleri erken RA tanısını koymada yetersizdir (Arnett ve ark., 1988). Bu

yüzden yeni sınıflandırma kriteri yayınlanmıştır. Bu kriterler 2010 yılı ACR ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) ortaklığında yayınlanmıştır. Tablo 2.3'te belirtilmiştir. Tablodan 6 ve üzeri puan alanlar RA tanısı için adaydır (Aletaha ve ark., 2010).

Tablo 2.3. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

1-EKLEM TUTULUMU	PUANLAMA
• 1 Büyük eklem*	0
• 2-10 Büyük eklem	1
• 1-3 Küçük eklem (Büyük eklem tutulumu var ya da yok)**	2
• 4-10 Küçük eklem (Büyük eklem tutulumu var ya da yok)	3
• >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2-SEROLOJİ (En az 1 test)	
• RF negatif ACPA negatif	0
• RF veya ACPA düşük titre pozitif	2
• RF veya ACPA yüksek titre pozitif	3
3-AKUT FAZ REAKTANLARI (En az 1 tanesi)	
• Normal ESH veya CRP düzeyi	0
• Anormal ESH veya CRP düzeyi	1
4-SEMPTOMLARIN SÜRESİ	
• <6 hafta	0
• >6 hafta	1

ACR/EULAR: Amerikan Romatoloji Derneği/ Avrupa Romatizma Savaş Derneği; ACPA: Antisitrüline protein antikor; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid Faktör. *Büyük eklemler omuz, dirsek, kalça ve ayak bileklerini içerir. **Küçük eklemler metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, 2-5 metatarsfalangeal eklemler, başparmak interfalangeal eklemler ve el bileklerini içerir.

2.4.1. Eklem tutulumu

RA'da poliartiküler simetrik, kronik, destrüktif ve irreversibl sinoviyal eklem tutulumu görülür (Rodríguez-Henríquez ve ark., 2013).

2.4.1.1. El ve el bileği

El tutulumu RA'nın tipik erken belirtisidir. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve el bileklerini simetrik olarak tutan sinovit vardır. Kuğu boynu deformitesi, Z deformitesi, düğme iliği deformitesi, ulnar deviasyon geç dönemde görülebilir(Grassi ve ark., 1998)

Hastalığın başlangıç dönemlerinde eklemlerde ekstansiyon limitasyonu mevcuttur. Volar subluksasyon, radial deviasyon, ulnar styloidin belirginleşmesi ve lateral deviasyonun artışı geç dönem bulgusudur (Hastings ve Evans, 1975).

2.4.1.2. Omuz

RA'da omuz tutulumu hem başlangıç hem de yerleşik dönem bulgusu olarak karşımıza gelebilir. Glenohumeral eklem, omuz çevresi bursalar, biceps tendonu, akromiyoklaviküler eklem tutulumu görülebilir. Rotator manşet kaslarında hasar gelişebilir (Grassi ve ark., 1998).

2.4.1.3. Dirsek

Hastalığın tüm seyri boyunca tutulumu görülebilir. Dirsek nispeten sık etkilenmesine rağmen erken RA'da klinik tutulumu genellikle şiddetli değildir. Ekstansiyon kaybı gelişebilir, supinasyon kaybı olurken radius başı hasarı gelişebilir (Grassi ve ark., 1998).

2.4.1.4. Omurga

Çoklu eklem tutulumu ve uzamış RA'da servikal omurga tutulumu görülebilir. dorsolumbar omurganın tutulumu nadirdir (Grassi ve ark., 1998).

2.4.1.5. Kalça

Kalça eklemine tutulumu nadirdir. Radyolojik olarak periartiküler osteopeni, eklem aralığında destrüksiyon ve daralma görülür. Yıkıcı sinovite bağlı olarak protüzyo asetabuli gelişebilir. Bursalarda efüzyon birikebilir (Llopis ve ark., 2017).

2.4.1.6. Diz

Diz, RA hastalarının büyük çoğunluğunda etkilenen ortak bir eklemdir. Diz çevresi kaslarda atrofi, büyük çaplı Baker kistleri, fleksiyon kontraktürleri, genu valgus ve yürüyememe agresif sinovitin tipik geç belirtileridir. Popliteal kist rüptürü gelişirse klinik olarak tromboflebit benzeri bulgular gösterebilir. Diz ekleminde erozyonlar nispeten geç bulgudur (Llopis ve ark., 2017).

2.4.1.7. Ayak ve ayak bileği

Metatarsofalangeal eklemlerin sinoviti RA'nın erken bulgularından biridir. Ağrı ve yürümede güçlüğü yol açar. Valgus deformiteleri, pes planus gelişimi geç dönem bulgularındandır (Llopis ve ark., 2017).

2.4.1.8. Temporamandibular eklem

RA'da temporamandibular eklem disfonksiyonu yaygın olarak bulunur. Etkilenen hastalarda eklem bölgesinde ağrı, hassasiyet ve şişlik vardır (Kurtođlu ve ark., 2016).

2.4.1.9. Krikoaritenoid eklem

Krikoaritenoid eklemi, RA'dan etkilenebilecek bir diartrodial eklemdir. Hastalarda ses değışiklikleri, boğaz ağrısı, yutma ağrısı veya zorluk, konuşma rahatsızlığı, boğazda dolgunluk hissi, aspirasyon ve boğulma görülebilir (Brazeau-Lamontagne ve ark., 1986).

2.4.1.10. Sternoklaviküler ve manubriosternal eklemler

RA'da sternoklaviküler ve manubriosternal eklemlerin sinoviti görülebilir (Doube ve Clarke, 1989; Rodríguez-Henríquez ve ark., 2013).

2.4.1.11. Tendon ve ligamentler

RA kliniğinde tenosinovit sık görülen bir bulgudur. Etkilenen alan paratenon bölgesidir. Tendon tutulumu sonucu deformiteler, deviasyonlar ve rüptür gelişebilir (Brown ve Brown, 1988).

2.4.2. Ekstraartiküler tutulumlar

RA'da ekstraartiküler bölgelerde de etkilenim söz konusudur. Göz, cilt, akciğer, böbrek, kalp, nörolojik ve hematolojik tutulumlar görülebilir. Malignite, gastrointestinal semptomlar, osteoporoz ve fraktürler gelişebilir.

2.4.2.1. Göz

Göz tutulumu RA'lı hastalarda sık görülür. Keratokonjoktivit sikka en yaygın görülen göz tutulumudur (Artifoni ve ark., 2014).

Skleritin en çok görülen formu diffüz anterior sklerittir. Bilateral tutulum görülebilir. Kırmızı göz, belirgin ağrı ve fotofobi oluşur. Nekrotizan sklerit gelişebilir, perforasyonla sonuçlanabilir. Episklerit, skleranın yüzeyel katmanının benign bir inflamasyondur. Sklerite nazaran daha az görülür (Feist ve Pleyer, 2010).

2.4.2.2. Kardiyak tutulum

RA'da perikard, miyokard ve kapakların etkilenimi olabilir. Ayrıca elektriksel anomaliler, hızlanmış ateroskleroza bağlı koroner arter hastalıkları ve sonuçta ani ölüm görülebilir.

2.4.2.2.1. Perikard

Perikardit, RA hastalarında en sık görülen kardiyak belirtidir. Hastaların %30-40'ında otopside perikardit, yaklaşık %30'unda ekokardiogramda perikardiyal bulgular görülür (Bacon ve Gibson, 1974; Bonfiglio ve Atwater, 1969). RA'lı hastalarda sessiz perikardiyal efüzyon akut semptomatik perikarditten daha sık görülür(Owlia, 2006).

2.4.2.2.2. Miyokard

RA hastalarında miyokardiyal disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski yüksektir. KKY, RA mortalitesinde iskemik kalp hastalığından daha fazla ön plandadır (Nicola ve ark., 2006). RA'da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu insidansı normal insanlara göre artmıştır. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ekstraartiküler bulgular daha yaygındır (Gonzalez-Juanatey ve ark., 2004). Kadın RA hastalarında miyokard infarktüsü riski, RA olmayan kadınlardan daha fazladır. Ekstraartiküler bulguları olan hastalarda artmış kardiyovasküler risk mevcuttur (Turesson ve ark., 2007).

2.4.2.2.3. Endokard

Otopside hastalarda %9-70 oranında endokardit bulunur (Bonfiglio ve Atwater, 1969). Aort veya mitral kapaklarda romatoid nodül oluşumu ile sonuçlanan endokardit, kapak fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (Cojocar ve ark., 2010b).

2.4.2.2.4. Kapaklar

Ekokardiyografik çalışmalar, kapak kalınlaşması prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir, ancak klinik hastalık nadirdir (Bacon ve Gibson, 1974). En belirgin lezyonlar, kapak yaprakçıklarında yetersizliğe neden olabilecek romatoid granümatlardır. Sırasıyla aort, mitral ve triküspit kapak tutulumu görülebilir (Beckhauser ve ark., 2009).

2.4.2.2.5. Elektriksel anomaliler

Hastalarda ritim bozuklukları görülebilir. RA aktivitesi yüksek olan hastalarda, kalp hızı değişkenliğinin azalması inflamasyonun şiddetini yansıtır. Azalmış kalp hızı değişkenliği; ventriküler aritmiler, akut miyokart infarktüsü ve ani kardiyak ölüm için prediktördür (Seferovic ve ark., 2006).

2.4.2.2.6. Vasküler tutulum

RA'nın kardiyak belirtilerinden biri, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, hipotiroidizm ve hiperhomosisteinemi ile mutlaka ilişkili olmayan erken aterosklerozdur.

2.4.3. Pulmoner tutulum

2.4.3.1. Hava yolu tutulumu

Pulmoner tutulumu olan hastalarda; dispne, öksürük, yan ağrısı, efor dispnesi ve yorgunluk görülebilir. Hastalar tamamen asemptomatik de olabilirler. Solunum sistemi tutulumu hastalarının yaklaşık %30-40'ında görülür ve hastalığın yaklaşık

%10-20'sinde ilk belirtisidir. RA'da solunum sistemi hastalıkları tablo 2.4'te özetlenmiştir (Alunno ve ark., 2017).

Tablo 2.4. Romatoid Artrit'te Solunum Sistemi Hastalıkları

Üst hava yolu hastalıkları	Alt hava yolu hastalıkları	Vasküler hastalıklar	Parankimal hastalıklar	Plevral hastalık	Komorbiditeler
Krikoaritenoid eklem artrit	Foliküler bronşiolit	Pulmoner arter hipertansiyonu	İntertinal akciğer hastalığı	Plevrit	Amiloidoz
Krikotiroid eklem artrit	Bronşiolitis obliterans	Pulmoner vaskülit	Usual intestinal pnömoni	Plevral efüzyon	Kaplan sendromu
Vokal kordlarda romatoid nodül varlığı	Bronşektazi	Diffüz alveolar hemoraji	Non-spesifik intestinal pnömoni	Plevral nodül	
N. Vagus ve N.Larengeus recurrens vaskülit			Organize pnömoni		
			Lenfositik intestinal pnömoni		
			Romatoid nodüller		

2.4.3.2. Parankimal tutulum

2.4.3.2.1. İnterstisyel akciğer hastalığı

RA'lı hastalarda akciğer tutulumunun bir klinik prezentasyonu da interstisyel akciğer (İAH) hastalığıdır. İAH, eklem belirtilerinin gelişiminden önce olabilir. Hastalık süresi, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, anti-CCP veya RF ve HLA-DRB1 paylaşımlı epitoplari İAH ile ilişkilendirilmiştir (Restrepo ve ark., 2015). Başlangıçta geri dönüşümlü olabilen patoloji fibrozis gelişimi ile akciğerin mikro ve makromimarisinin bozulduğu ilerleyici ve geri dönüşü olmayan evreye girer. Bal peteği görünümü ortaya çıkar. Sonuçta akciğer yetmezliği meydana gelir (Alunno ve ark., 2017).

Tüm İAH paternleri arasında, usual interstisyel pnömoni (UIP) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) en sık görülenlerdir (Wells ve Denton, 2014). NSIP, lenfoplazmasitik inflamasyon ve diffüz alveoler septal kalınlaşma ile karakterizedir. UIP'de lezyonlar fibrotik (mikroskopik petek) olup, tipik olarak subplevral alanlar

daha fazla etkilenir. UIP artmış mortalite riskiyle ilişkilidir (Alunno ve ark., 2017; Urisman ve Jones, 2014).

Organize pnömoni, bronşiyol lümenine ve alveolar kanallara çıkıntı yapan gevşek organize edilmiş granülasyon dokusu ile karakterizedir. Lenfositik interstisyel pnömoni’de, mononükleer hücre infiltrasyonu ve alveoler septal interstitiumda kalınlaşma görülür. Lenfositik interstisyel pnömoni sıklıkla foliküler bronşiyolit ile ilişkilidir (Urisman ve Jones, 2014).

2.4.3.2.2. Romatoid nodüller

Akciğerde gelişen romatoid nodülün radyolojik çalışmalarda prevalansı düşüktür. Fakat biyopsilerde daha yüksek oranda saptanır. RF pozitif erkek hastalarda, sigara içenlerde, deri altı nodülü olan hastalarda ve metotreksat (MTX) ile uzun süreli tedavi görenlerde daha sık görülür (Sagdeo ve ark., 2015).

2.4.3.3. Pulmoner vasküler tutulum

2.4.3.3.1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi nadirdir. Hastalık süresi uzun olan kadınlarda saptanabilir. Pulmoner hipertansiyon hastalarda akciğer ve kardiyovasküler hastalık bulunmadan da gelişebilir (Udayakumar ve ark., 2008).

2.4.3.3.2. Pulmoner vaskülit

Vaskülit RA’nın iyi bilinen eklem dışı tutulumudur. Romatoid vaskülit kliniğinde, subkutanöz nodüller, mononörit multipleks, serozitler, dijital gangren, visseral organ infarktüsü, iyileşmeyen bacak ülserleri, palpabl purpura görülebilir. RA gelişiminden önce de pulmoner vaskülit gelişebileceği bildirilmiştir (Tourin ve ark., 2013).

2.4.3.3.3. Diffüz alveoler hemoraji

Diffüz alveoler kanama, akciğerlerin alveolar-kılcal membranının ciddi hasarının sonucu olarak eritrositlerin alveollerde birikmesidir ve akut solunum sıkıntısı

sendromunun histolojik karşılığıdır. RA'da nadirdir fakat mortalitesi yüksektir (Alunno ve ark., 2017).

2.4.4. Eş tanımlar

2.4.4.1. Amiloidoz

Amiloidoz, amiloidin anormal hücre dışı birikimi ile karakterizedir. Amiloid hafif zincir amiloidoz birincil form iken reaktif amiloid A (AA) amiloidoz RA ve diğer inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olan formdur (Real de Asua ve ark., 2014). Akciğerde RA'ya sekonder AA amiloidoz görülebilir (Khor ve Colby, 2017).

2.4.4.2. Kaplan sendromu

Romatoid pnömokonyoz olarak da bilinen Kaplan sendromu mineral kömür veya silika maruziyeti ve RA birlikteliğidir. Akciğerlerde romatoid ve silikotik nodüllerin varlığı ile karakterizedir (Caplan, 1953).

2.4.4.3. İlaçlara bağlı akciğer tutulumu

MTX İAH ile ilişkilendirilmiştir (Drosos ve ark., 1990). MTX ile indüklenen İAH, tedavi sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir (Kremer ve ark., 1997). MTX kullanımına bağlı akciğerde nodüller oluşabilir, ayrıca önceden var olan nodüllerin boyutu da artabilir (Combe ve ark., 1993). Diffüz alveoler kanama leflunomidle ilişkilendirilmiştir (Carloni ve ark., 2008; Sakai ve ark., 2005).

2.4.5. Nörolojik tutulum

Servikal omurganın tutulumu RA'da nadiren görülebilir. Asemptomatik durumdan mortalitesi çok yüksek bir spektrumda saptanabilir. Uzun süredir aktif ve eroziv hastalığı olanlarda görülme ihtimali vardır (DeQuattro ve Imboden, 2017).

2.4.5.1. Atlantoaksiyal subluksasyon

En sık etkilenen atlantoaksiyel eklemdir. Atlantoaksiyal eklem anterior, posterior, lateral, rotasyonel veya vertikal subluksasyona yatkın hale gelir. En yaygın anterior subluksasyon görülür (DeQuattro ve Imboden, 2017).

2.4.5.2. Menenjit

Pakimenenjit ve/veya leptomenenjit formunda nadiren görülebilir. Optik atrofi eşlik edebilir. Seropozitiflik ve uzamış hastalıkla ilişkilidir (Bathon ve ark., 1989; Kato ve ark., 2003).

2.4.5.3. Nöropatiler

Nöropatiler tuzaklanma, vaskülit, ilaç toksisitesi ve amiloidoza sekonder gelişebilir. Erken evrelerde asemptomatik olabilir veya ağrı, paresteziler ve kas güçsüzlüğü gelişebilir. Sensori-motor ve demiyelinizan nöropatiler, mononöritis multipleks, karpal, kübital ve tarsal tünel sendromu, Guyon kanal sendromu, posterior interosseöz sinir felci, pronotor teres sendromu derin tendon refleksleri kaybı görülebilir (Agarwal ve ark., 2008; Baylan ve ark., 1981; Muramatsu ve ark., 2008).

2.4.6. Cilt tutulumu

Cilt tutulumu sık görülür. Cilt bulgularının varlığı hastalık şiddeti ile koreledir. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, vaskülopati ve vaskülite bağlı gelişebilir. Raynaud fenomeni ve tırnak tutulumu görülebilir. Ayrıca ilaç reaksiyonu olarak; psoriasiform dermatit, egzama reaksiyonları, vaskülit, likenoid erüpsiyon, granülomatöz reaksiyonlar gelişebilir (Lora ve ark., 2018).

Romatoid nodüller RA'nın karakteristik lezyonudur. En yaygın olarak olekranon, önkol, parmaklar, oksipitus, sırt, sakral çıkıntılar ve topuklarda oluşur. Ayak, bukkal mukoza, vulva ve peniste de bulunabilir. Ayrıca akciğerler, plevra, perikard, kalp, farinks, ses telleri, periton, dura, sklera ve karaciğerde de gelişebilir. Çoğunca RA'nın şiddeti veya progresyonu ile ilişkili değildir ve artrit gelişmeden önce de ortaya çıkabilir. Uzamış hastalık ve RF ile ilişkilidir (Lora ve ark., 2018; Ziff, 1990)

2.4.7. Hematolojik tutulum

2.4.7.1. Anemi

RA'da orta derecede bir hipokromik normositik anemi yaygındır. Eritrosit sayısında ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunda (MHCH) düşüş görülür. ve

Gastrointestinal sistemden demir emiliminde bozukluk vardır. Gastrointestinal sistemden kan kaybı nadirdir. Demirin retiküloendotelyal sistemde ve sinoviyal dokuda anormal depolanması ve kemik iliğinde anemiye yanıtızsızlık vardır. Hemoglobin konsantrasyonu hastalık aktivitesiyle ilişkilidir, fakat hastalık süresiyle ilişkisizdir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındığında normale döner (Mowat, 1972).

2.4.7.2. Nötropeni

Nötropenin nedeni hem azalmış granülopoez hem de granülositlerin periferik yıkımdır. Felty Sendromunun bir parçasıdır (Balint ve Balint, 2004).

2.4.7.3. Lenfopeni

Lenfopeni hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir (Gediz, 2016).

2.4.7.4. Trombositopeni

İmmün ve/veya nonimmün mekanizmalar ile gelişmektedir. Trombositopeni kullanılan ilaçlara sekonder nadir görülen bir durumdur. Çoğunca Felty Sendromunun hematolojik bulgusudur (Gediz, 2016).

2.4.7.5. Eozinofili

Eozinofili varlığı ekstraartiküler tutulumu ve vaskülitini işaret eder (Watts, 2001).

2.4.7.6. Lenfoma

RA'lı hastalarda lenfoma riski artmıştır. Non-Hodgkin Lenfoma oranı Hodgkin Lenfomadan daha yüksektir. Non-Hodgkin Lenfoma içinden de en çok diffuz B hücreli lenfoma görülür (Baecklund ve ark., 2003). Felty Sendromu olan hastalarda lenfoma riski çok yükselmiştir (Ekström ve ark., 2003).

2.4.7.7. Felty sendromu

RA'da görülme oranı %1'den daha azdır. RA, lökopeni ve splenomegali üçlüsü vardır. Klinik olarak bazı hastalarda aktif artrit yoktur. Anti-nükleer

antikor pozitifliği saptanabilir. Splenektomi hastaların büyük oranında nötropenin düzelmesini sağlar, ama enfeksiyona karşı koruculuk beklenildiği kadar artmaz (Balint ve Balint, 2004).

2.4.8. Gastrointestinal ve hepatik tutulum

Hastalarda özofagus dismotilitesi, dispepsi ve disfaji, kronik atrofik gastrit, hipergastrinemi, hipo veya aklorhidri ve barsak vaskülit görülebilir. İlaça bağlı karaciğer hastalığı aspirin, sülfasalazin (SLZ) ve MTX ile ortaya çıkabilir. İlaç kesilirse veya hasta uygun şekilde izlenirse önemli karaciğer hasarı nadirdir (Ebert ve Hagspiel, 2011).

2.4.9. Renal tutulum

Sekonder amiloidoz, membranöz nefropati, mezengioproliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, glomeruloskleroz ve kresentrik glomerulonefrit görülebilir. İdrar sedimentinde proteinüri ve hematüri saptanabilir. RA'ya bağlı renal patolojiler kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (Makino ve ark., 2002).

2.5. Laboratuvar

CRP inflamasyon düzeyini ve tedaviye yanıtı gösteren güçlü bir belirteçtir. Radyolojik progresyon ve klinik aktivasyon ile korelasyon gösterir (Lindqvist ve ark., 2005). ESH hastalık aktivitesiyle koreledir. Tedavinin izleminde faydalıdır (Lane ve Gravel Jr, 2002).

RF ve anti-CCP antikorları RA tanısı için kullanılan laboratuvar parametrelerindendir. Anti-CCP tanı için RF'den daha spesifiktir ve eroziv hastalığı öngörme olasılığı daha yüksektir (Nishimura ve ark., 2007).

2.6. Görüntüleme Bulguları

RA'nın tanısında öncelikli olarak X ray grafiiler kullanılır. Erken dönemde eklem efüzyonu ve sinovite bağlı olarak yumuşak dokuda şişlik ve periartiküler osteoporoz görülebilir. Uzamış hastalıkta kemik erozyonunu, simetrik eklem daralmasını ve ankilozu saptayabilir (Ørnbjerg ve Østergaard, 2019)

Ultrason erken dönemde eklem, tendon ve bursalardaki inflamasyonu göstermede etkindir. Efüzyon ve sinoviyal kalınlaşmayı ortaya koyabilir. Erozyonları göstermede geri planda kalabilir. Manyetik rezonans görüntüleme efüzyon sinovit ve erozyonu saptamada X ray grafiden daha üstündür. Erken dönemde yumuşak dokuda meydana gelen değişiklikleri saptamada faydalıdır. Kemik iliği ödemi gösterir (Sudoł-Szopińska ve ark., 2017).

2.7. Farmakolojik Tedavi

RA tedavisinde amaç hastalığın tam remisyonudur. Tam remisyon sağlanamıyorsa düşük hastalık aktivitesinde sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

2.7.1. Glukokortikoidler

Antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri vardır. Klinikte en çok metilprednizolon ve prednizolon kullanılır. Başlangıç dozu, dozun azaltılması ve uzun süreli kullanım, hastalık aktivasyon düzeyine, mevcut risk faktörlerine ve hastanın tedaviye yanıtına bağlıdır. Doz stratejileri planlanırken diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz önemsenmelidir. GK'lere bağlı diyabet, peptik ülser, vertebra ve femur başı kırıkları, katarakt veya glokom, enfeksiyonlara meyil, dislipidemi, ciltte atrofi veya sitrialar, ödem, kilo alımı ve hipertansiyon gelişebilir (Hoes ve ark., 2007).

2.7.2. Hastalığı modifiye edici ajanlar (DMARD)

2.7.2.1. Konvansiyonel sentetik dmard'lar (csDMARD)

2.7.2.1.1. Metotreksat (MTX)

MTX, hem monoterapide hem de kombine protokollerde RA tedavisinde en sık kullanılan ve çoğunca da ilk tercih ilaçtır. Folik asit antagonisti olan MTX dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Hücre proliferasyonunda görevli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Ayrıca adenosin salınımının arttırılması, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, lenfosit proliferasyonunun baskılanması, nötrofil kemotaksisi ve adezyonunun engellenmesi ve de serum immünoglobülinin azaltılması gibi etkileri de vardır. Radyolojik progresyonu yavaşlatmaktadır (Ewiewkot ve Szechiński, 2006). Ülkemizde 2.5mg'lık tablet

formu, 7,5-10-12,5-15-20-25mg'lik subkutan formları bulunmaktadır. Başlangıç dozu 7.5-10mg/haftadır. Haftada bir tek doz veya 12 saat aralarla verilen 2-3 doz şeklinde uygulanır. 4-8 hafta içinde yeterli yanıt alınmaz ise ve toksik bulgular gözlenmezse doz arttırılır (2.5-5mg/hafta, her ay). Tedaviye cevabın yetersiz olduğunu göstermek için maksimal doz olan 20-25 mg/haftaya çıkılması veya tablet alan ve cevap alınamayan hastalarda subkutan enjeksiyona geçilmesi önerilmektedir (Demirel ve Kırnap, 2010).

Karaciğerde metabolize olur, böbrekten atılır. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, postero-anterior akciğer grafisi ve hepatit serolojisi değerlendirilir (Ewierkot ve Szechiński, 2006).

MTX tedavisinin kesilmesini gerektiren durumlar; kreatinin 2 mg/dl'nin üzerine çıkması veya kreatinin klirensinin 600 ml/dk'nin altına inmesi, lökosit sayısının 3500/mm³ altına düşmesi ve transaminazların yükselmesidir. Mevcut bir karaciğer hastalığı var ise hastaya MTX başlanmamalıdır (Top ve Terekeci, 2008). Yan etki gelişimini takip etmek için başlangıçta ve doz arttırımı döneminde ayda bir, daha sonra ise 2 ayda bir AST, ALT ve kan sayımı değerlendirilir. Yeterli doz titrasyonu sağlandıktan sonra üç ayda bir kontrol yapılması yeterlidir. Reprodüktif dönemde MTX tedavisi alan kadınlara kontrasepsiyon önerilmelidir, laktasyonda kullanılmaz. Teratojenik etkisi nedeniyle hamilelik planı olan kadınlarda MTX tedavisi altı ay önce, erkeklerde ise konsepsiyondan üç ay önce kesilmesi önerilmektedir (Demirel ve Kırnap, 2010).

Hematolojik toksisite MTX kullanan hastaların %5'inden azında görülür. Lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, folik asit metabolitinin azalmasına sekonder megaloblastik anemi görülebilir. Karaciğer toksisitesi ve pnömonit gelişebilir. Diğer yan etkileri ilaç alımından sonra gelişen baş ağrısı, baş dönmesi, eklem ağrılarında artış, nodül oluşumu, döküntü ve alopesi gelişimidir (Top ve Terekeci, 2008).

2.7.2.1.2. Leflunomid

Leflunomid, pirimidin ribonükleotid üridin monofosfatın de novo sentezinde önemli bir rol oynayan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek etkilerini gösteren immünomodülatör bir ilaçtır. Aktif metaboliti olan A77 1726, dihidroorotat dehidrojenazı inhibisyonu ile lenfositlerin proliferasyonunu ve fonksiyonlarını engeller. 10-20 mg/lık formlarda monoterapi veya MTX ile kombine olarak kullanılabilir. Eliminasyon karaciğer ve böbreklerden olur. Karaciğer toksisitesi, ishal ve hipertansiyona yol açabilir. Aşırı dozda ilaç veya gebelik durumunda oral kolestiramin ile temizlenme gerektirir (Fox, 1998).

2.7.2.1.3. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin çoğunca güvenlidir ve iyi tolere edilir. Sıklıkla diğer DMARD'larla birlikte kullanılır. Yan etkiler bulantı, döküntü ve baş ağrısıdır. Önerilen doz günde 200-400 mg'dır (Tracey, 2017). Makülopati yan etkisi nedeniyle başlangıçta ve her yıl bir kez göz muayenesi yapılması önerilir (Fielder ve ark., 1998).

2.7.2.1.4. Sülfasalazin (SLZ)

Sülfasalazin, sülfapiridin ve mesalazin (mesalamin; 5-aminosalisilik asit) kombinasyonundan oluşur. SLZ çoğunca diğer DMARD'larla kombinasyon terapisinde yer alır. Sitokinlerin salınımını ve immünglobülinlerin sentezini inhibe eder. İmmünomodülatör etkileri de mevcuttur. Metabolizasyonu karaciğerde gerçekleşir. Yan etkiler bulantı, kusma, hazımsızlık, anoreksiya, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü, lökopeni, dispne, hepatik disfonksiyon ve geri dönüşümlü oligospermidir (Plosker ve Croom, 2005).

2.7.2.1.5. İmmüsupresifler

Azatioprin, siklofosfamid, siklosporin ve mikofenol mofetili içeren immüsupresif grubu ilaçlar DMARD grubunun diğer üyeleridir.

2.7.2.1.5.1. Azatioprin

Azatioprin, bir ön ilaçtır. Aktif metaboliti 6-merkaptopurindir. Artık RA tedavisinde birinci basamak bir ilaç olarak görülmemektedir ve çoğunlukla istisnai durumlarda kullanılır (Tracey, 2017).

2.7.2.1.5.2. Siklofosfamid

Siklofosfamid alkilleyici bir ajandır. Siklofosfamidin aktif metaboliti fosforamid mustard, DNA ile çapraz bağlanıp replikasyonunu önler. T lenfosit fonksiyonunu, T ve B hücre aktivitesini azaltır. Siklofosfomid RA'da İAH ve romatoid vaskülit tedavisinde kullanılır (Gaffney ve Scott, 1998).

2.7.2.1.5.3. Siklosporin

Siklosporin, B ve T lenfositlerinin aktivasyonunu ve makrofaj fonksiyonlarını inhibe eden immünoşüpresif özelliklere sahip bir mantar peptididir. RA tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Van Rijthoven ve ark., 1986).

2.7.2.1.5.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat Mofetil'in aktif maddesi mikofenolik asittir ve immünoşüpresif bir ilaçtır. Guanin nükleotitlerinin de novo sentezini, B ve T lenfositlerinin proliferasyonunu bloke eder (Sievers ve ark., 1997). RA'da İAH tedavisinde kullanılır (England ve Hersberger, 2020).

2.7.3. Biyolojik dmarlar (bDMARD)

Treat to target konsepti nedir?

Hedefe yönelik tedavi (Treat to Target) RA tedavisinde kılavuzluk edebilecek bir yöntem olarak oluşturulmuştur. Hedefe yönelik tedavi konseptinin prensibi; literatürce kabul görmüş bir tedavi yöntemi seçmek, hedefin bir zaman periyodunda değerlendirilmesi, belirlenen hedefe ulaşamadığı zaman tedaviyi değiştirebilme ve hasta ile hekimin ortak karar vermesidir. Hedef; semptomların kontrolü, fonksiyonun iyileştirilmesi, yapısal hasarın önlenmesi ve sosyal katılımın artırılmasıyla remisyon

olmalıdır. Remisyonun sağlanamadığı yerde düşük hastalık aktivitesi hedef olabilir. Hedef uzun vade sürdürülebilir olmalıdır. İstenen tedavi hedefine ulaşıncaya kadar medikal tedavi en az 3 ayda bir düzenlenmelidir. Yüksek/orta düzeyde klinik olarak aktif hastalarda aylık, sürekli düşük hastalık aktivitesi olan veya remisyonundaki hastalar için 3-6 ayda bir hastalık aktiviteleri ölçülmeli, komorbiditeler, hasta faktörleri ve ilaca bağlı riskler yönünden değerlendirilmelidir. Hastalar tüm süreçte bilgilendirilmelidir (Smolen ve ark., 2010).

2.7.3.1. Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri

2.7.3.1.1. Etanersept

Etanersept, hem TNF- α hem de lenfotoksin α 'nın TNF reseptörlerine bağlanmasını inhibe eden insan rekombinant TNF reseptörü Fc füzyon proteinidir. Haftada bir 50 mg veya haftada iki kez 25 mg subkutan yapılır (Moreland ve ark., 1999). Biyobenzeri üretilmiştir (Azevedo ve ark., 2015)

2.7.3.1.2. Adalimumab

Adalimumab, çözünür TNF'yi bağlama ve doğal TNF reseptörüne bağlanmasını önleme yetenekleriyle TNF inhibisyonunu sağlar. İki haftada bir 40 mg subkutan yapılır. MTX ile kombine kullanılabilir (Bang ve Keating, 2004). Biyobenzeri piyasada bulunmaktadır (Frampton, 2018),

2.7.3.1.3. Golimumab

Golimumab insan TNF monoklonal antikorudur. Ayda bir 50 mg subkutan olarak kullanılır. MTX ile kombine kullanılabilir (Oldfield ve Plosker, 2009).

2.7.3.1.4. Sertolizumab pegol

Sertolizumab pegol tek PEGillenmiş insan TNF monoklonal antikorudur. Polietilen glikole konjüge edilmiş antijen bağlama fragmanı içerir. 0, 2 ve 4. haftalarda subkutan olarak 400 mg, sonrasında 2 haftada bir 200 mg subkutan tedavi dozudur. (Goel ve Stephens, 2010).

2.7.3.1.5. İnfliksimab

İnfliksimab, kimerik bir TNF monoklonal antikordur. TNF- α 'nın hem çözünür hem de transmembran formlarına bağlanır. İntravenöz infüzyon şeklinde dozaj 3 mg/kg'dır. İlk dozdan 2 ve 6 hafta sonra ve sonrasında 8 haftada bir ek dozlar uygulanmalıdır. İlaç MTX ile kombine edilmelidir (Markham ve Lamb, 2000). Biyobenzeri vardır (McKeage, 2014)

2.7.3.2. Abatasept

Abatasept, antijen sunan hücrelerdeki CD80 ve CD86 reseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin T hücre üzerindeki CD 28 reseptörüne bağlanmasını engeller. Böylece T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. Anti-TNF'lerle istenilen tedavi hedefine ulaşamazsa abatasept iyi bir seçenektir (Moreland ve ark., 2006). İntravenöz infüzyon formu ve subkutan formu vardır. Yetişkinlerde önerilen doz <60 kg için 500 mg, 60–100 kg hastalar için 750 mg ve >100 kg için 1000 mg olmak üzere 0. 2. 4. hafta ve ardından ayda bir infüzyon şeklindedir. Subkutan formu 125 mg/hafta olarak uygulanmaktadır (Schiff, 2011).

2.7.3.3. Rituksimab

Rituksimab B hücre üzerindeki CD20 reseptörüne karşı geliştirilmiştir. Kimerik monoklonal antikordur. Rituksimab 1000 mg dozda 0.ve 2. hafta infüzyonla verilir, her 6 ayda bir tekrarlanır. Tedaviye 50-100 mg/sa olarak başlanıp 30 dk'da bir 50-100 mg/sa artırılarak 400 mg/sa maksimum doza çıkılır. İnfüzyon öncesi premedikasyon önerilir. 10 mg klorfeniramin, 1000 mg asetaminofen ve 100 mg metilprednizolon yapılır (Edwards ve ark., 2004).

2.7.3.4. Tosilizumab

Tosilizumab bir IL-6 reseptör antagonisti olarak çalışan bir rekombinant insan monoklonal antikordur. İntravenöz tosilizumab 8 mg/kg (ve 480 mg'dan az olmamak kaydıyla), MTX ile kombinasyon halinde, daha önce DMARD veya TNF inhibitörlerine yetersiz cevap veren orta ile şiddetli aktif RA tedavisinde kullanılır. MTX tedavisinin uygun olmadığı veya intolerans gelişen hastalarda

monoterapi olarak da uygulanabilir (Oldfield ve ark., 2009). Haftada bir uygulanan 162 mg'lık subkutan formu da üretilmiştir (Burmester ve ark., 2014).

2.7.4. Hedefe yönelik sentetik dmard'lar (tsDMARD)

RA tedavisinde csDMARD'lar ve anti-TNF tedavisiyle remisyon sağlanamayan hastalarda seçenek ne olmalıdır sorusuna cevap olarak tofasitinib ve barisitinib gündeme gelmektedir.

2.7.4.1. Tofasitinib

Tofasitinib JAK/STAT sinyal yolağını bloke eder ve patogeneizde önemli bazı sitokinlerin üretimini engeller. Oral yolla kullanılırlar. Yarılanma ömrü 3 saattir. Karaciğerde metabolize edilir, böbrekten atılır. Yan etki olarak dislipidemi, enfeksiyonlara meyil, baş ağrısı, diyare ve hepato-renal toksisite görülebilir (Dhillon, 2017).

2.7.4.2. Barisitinib

JAK-1 ve JAK-2'yi inhibe eder. Günlük tek doz oral kullanılan 2 mg ve 4 mg'lık formları vardır. Diğer medikal tedavilere yanıt vermeyen orta ve aktif şiddetteki hastalıkta kullanılır. MTX ile kombine kullanılabilir. Yan etki olarak dislipidemi, enfeksiyonlara meyil, özellikle herpes simpleks enfeksiyonları, gastroenterit ve selülit, anemi, lenfositoz, hepatik fonksiyonlarda bozulma, derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülebilir (Al-Salama ve Scott, 2018).

2.8. Romatoid Artrit ve Zerdeçal

Zerdeçal (*Curcuma longa*); zencefil (*Zingiberaceae*) ailesinin bir üyesidir. Orta Doğu ülkelerinde ve Asya'da sık kullanılan bir baharattır. Bitkisel ilaç olarak Çin, Hindistan ve Endonezya tıbbında geniş kullanım alanı vardır. *Curcuma longa*'nın içeriğinde yaklaşık olarak %5 yağ, %6 protein, %3,5 mineral, %70'e yakın karbonhidrat ve %13 nem bulunur. İçeriğinde esansiyel yağlar da vardır. 176-177°C'de erime noktasına sahiptir, alkali ile muamele edildiğinde kırmızımsı-kahverengi bir tuz oluşturur. *Curcuma longa* etanol, alkali, asetik asit, keton ve kloroformda çözünür. Etanol ekstraktlarının yara iyileştirici, antiinflamatuvar,

hipolipidemik, antitümör ve antiprotozoal etkileri vardır. Petrol ekstraktlarının antiinflamatuvar, kloroform ekstraktlarının antifungal etkisi belirgindir (Chattopadhyay ve ark., 2004). Zerdeçalın içeriğinde kurkumin, demethoksikurkumin, bisdemethoksikurkumin, zingiberen, kurkumenol, kurkumol, östenol, tetrahidrokurkumin, triethilkurkumin gibi bileşenler bulunur. Zerdeçalın %2-5'ini kurkumin oluşturur (Hsu ve Cheng, 2007). Başlıca kurkuminoidler, kurkumin (%70-76), demethoksikurkumin (%16) ve bisdemethoksikurkumin (%8)'dir. Zerdeçalın aktif bir bileşeni kurkumindir [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3, 5-dion]. Sarı renklidir ve rizom kısmının öğütülmesiyle elde edilir. Kurkuminin polifenolik özelliği sayesinde antiinflamatuvar, antioksidan, lipid düşürücü ve anti-tümör etkisi, lokal kullanımında da anti-ödem etkisi vardır. Kurkuminin antioksidan ve antikanserojenik aktiviteleri, hidroksil ve metoksi gruplarından kaynaklanır. Kurkumin, insanlarda düşük oral biyoyararlanıma sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir. Kurkumin glukuronid ve kurkumin sülfat ile O konjugasyona uğrar. Son olarak safradan atılır (Rahman ve ark., 2006; Tayyem ve ark., 2006). Düşük oral biyoyaralanım kurkuminin yanına karabiber eklenmesi ile artırılabilir (Shoba ve ark., 1998).

Kurkumin moleküler yapısı gereği güçlü antioksidan etkiye sahiptir (Barclay ve ark., 2000). Zerdeçalın suda ve yağda çözünen bileşenleri ve kurkumin özü, C ve E vitaminleri ile benzer güçlü antioksidan aktivite gösterir. Zerdeçalın hepatoprotektif etkisi, esas olarak antioksidan özelliğinden kaynaklanır ve oksidatif hasara karşı hücrel direnci artırır. Kurkumin biliyer hiperplaziyi, yağ değişikliklerini ve nekrozu önler, ayrıca mantar aflatoksin üretimini büyük oranda engeller. Diyabet, mide-bağırsak bozuklukları ve depresyon başta olmak üzere diğer nörolojik durumlarda kurkuminin oral kullanımı hastalara fayda sağlar (Labban, 2014).

Kurkumin inflamasyon kaskadındaki enzimleri inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin aktivasyonunu baskılar. Böylece hücre büyümesinde ve inflamasyonda rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenler (Shishodia ve ark., 2005). Bir diğer etki mekanizması ise COX-2 ekspresyonunun azaltmasıdır. Böylece prostaglandinlerin üretimi azalır. Ağrı ödem gibi klinik belirtilerin ortaya çıkması önlenir (Lee ve ark., 2005). Ayrıca kurkumin yine bir

proinflamatuar enzim olan 5-lipooksijenazın ekspresyonunu inhibe eder (Huang ve ark., 1991). Dahası kurkumin 5-lipooksijenazın aktif bölgesine bağlanır ve enzim aktivitesini inhibe eder (Hong ve ark., 2004). İnflamasyon ve karsinogenez patogenezinde rol olan indüklenbilir nitrik oksit sentetaz üretimini azaltır (Brouet ve Ohshima, 1995). İnflamasyon ile ilişkili adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır (Fuller ve ark., 2003; Gupta ve Ghosh, 1999). Kurkumin, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve kemokinler gibi inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin salınımını azaltır (Chan, 1995; Gulcubuk ve ark., 2006; Hidaka ve ark., 2002; Jürmann ve ark., 2005; Xu ve ark., 1997; Wang ve ark., 2019). Kurkumin, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü ekspresyonunu azaltarak anjiyogenezin inhibisyonuna katkıda bulunur (Gururaj ve ark., 2002; Mohan ve ark., 2000). Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerinin (EGFR) ekspresyonunu ve aktivitesinin azaltarak EGF'nin etkisini minimize eder (Chen ve ark., 2006; Kim ve ark., 2006). Ayrıca meme, akciğer, böbrek ve prostat kanseri ile ilişkili genler olan insan EGFR 2 (HER2/neu) ve COX-2 ekspresyonunu azaltarak anti-tümör etki sağlar (Dorai ve ark., 2004; Fang ve ark., 2003; Hong ve ark., 1999). Kurkumin ve bisdemetoksikurkumin, antikoagülan aktiviteye sahiptir. Trombosit agregasyonunu önler. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanını uzatır. Trombin ve aktive faktör X oluşumunu engeller (Kim ve ark., 2012).

Kurkumin; makrofaj ve kondrositlerde apoptozisi artırır, NF- κ B ve COX-2 aktivasyonunu inhibe eder. Ek olarak kondrositlerde maturasyonu artırır. Sinoviyositlerde proliferasyonu azaltır. NF- κ B ve COX-2 aktivasyonunu inhibe ederken TNF- α üretimini baskılar. Osteoklast maturasyonunu inhibe eder. Lenfositlerde IL-10'u artırırken, proliferasyonu, IL-4, IL-5, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve BAFF üretimini azaltır. Nötrofillerde ise apoptozisi hızlandırırken, migrasyon ve aktivasyonu yavaşlatır (Makuch ve ark., 2021).

Park ve ark. yaptığı çalışmada, RA'lı hastalardan elde edilen sinovyal fibroblastlar 25-100 μ M arasında değişen kurkumin konsantrasyonlarıyla 24 saat boyunca tedavi edildi. Analiz sonunda kurkuminin doza bağımlı olarak sinovyal fibroblastların ölümüne yol açtığı gösterildi. Kurkuminin Bcl-2 ailesinin ekspresyonunun

modülasyonu ve kaspazların aktivasyonu ile apoptoz indüksiyonuna aracılık ettiğini saptandı (Park ve ark., 2007).

Kurkumin 4000 mg ve üzeri tek doz oral alımından 1-2 saat sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır (Cheng ve ark., 2001). İnsanlarda toksik doz tanımlanmamış olmasına rağmen 3 aydan uzun süreli 12 gr'a kadar günlük kurkumin kullanımı iyi tolere edilir. Günlük kullanımda 8 gramı aşan dozlarda kanda kurkumin tespit edilebilir. Yan etki olarak ishal, baş ağrısı, ciltte döküntü ve sarı dışkılama görülebilir (Lao ve ark., 2006). Antikoagülan ilaç kullanan hastalarda kurkumin kullanımını sınırlamak gereklidir.

Yakın zamanda Fransız Romatoloji Derneği'nin kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalar için diyet önerileri yayınlanmıştır. Bildiride 9 tavsiye sunulmuştur. Hastalara (kanıtlanmış çölyak hastalığı yok ise) glutensiz diyet, oruç ve vegan diyet önerilmemekte ancak süt ürünleri kullanılabilir. Vitamin (B9, D, E, K) veya eser element (selenyum ve/veya çinko) takviyeleri ve probiyotik kullanımı önerilmemelidir. Kilo kontrolü, 3-6 ay süreli günde 2 gramdan fazla omega-3 içeriği yüksek çoklu doymamış yağ asitleri kullanımı, Akdeniz diyeti, safran, tarçın, sarımsak, zencefil, sesamin, nar konsantresi ve zerdeçal kullanımı ön plana çıkartılmıştır (Daien ve ark.,2022).

Yukarıdaki bilimsel veriler ve öneriler ışığında bu tez çalışmamızda zerdeçal etkin maddesi olan kurkuminin RA hastalarında laboratuvar parametreleri ve klinik aktivite ölçekleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde romatolojik hastalıkların tanı ve takip işlemleri yapılmaktadır. Hastalarımızın düzenli poliklinik takipleri yapılmakta ve tıbbi kayıtları tutulmaktadır. Bu tez çalışması Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/10/2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. ACR kriterlerine göre tanı almış en az 12 haftadır MTX 10 mg/hafta, prednizolon 5-7.5 mg/gün ve folik asit 5mg/hafta tedavisi alan RA hastalarımızda kurkumin kullanımını retrospektif olarak inceledik. 2 ay boyunca düzenli olarak 2x125 mg kurkumin ekstresi kullanmış ve bırakmış olan 30-60 yaş arası toplam 30 kadın hastayı kurkumin grubu olarak ve aynı medikal tedaviyi almakta olup hiçbir gıda takviyesi almayan 30 kadın RA hastasını kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil ettik. Erkek hastaları, gebelik, emzirme, astım, kronik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, ve kanser hastalarını çalışmadan dışladık. Kurkumin grubunun kurkumin kullanmadan önceki laboratuvar değerleri ve hastalık aktivite skorlarını kurkumin başlangıç olarak kabul ettik. 2x125 mg kurkumin ekstresini 2 ay kullandıktan hemen sonraki laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarını kurkumin 2. ay olarak aldık. Kurkumin ekstresini 2 ay kullanıp bıraktıktan sonra geçen 2 ay sonraki muayene bilgilerini kurkumin 4. ay (başlangıca göre 4 ay geçmişti) olarak aldık. Kontrol grubunun verilerini topladık. Hastaların laboratuvar ve hastalık aktivite skorları tıbbi kayıtlardan elde edildi. 2 ay kurkumin ekstresi kullanan ve 2. ayın sonunda kurkumin kullanmayı bırakmış hastaların başlangıç, 2. ay ve 4. ayındaki hastalık aktivite skorları ve laboratuvar değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bakılan parametreler, ESH (mm/h) ve CRP (mg/L) değerleri, hassas ve şiş eklem sayısı, Vizüel Analog Skala (VAS), Hastalık Aktivite Skoru-ESH (DAS28-ESH), Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Romatoid Artrit Yaşam Kalite Ölçeği (RAQoL), Duruöz El İndeksi ve sabah tutukluluğu süresinden oluşmaktadır.

Vizüel Analog Skala (VAS): Hastaların ağrı şiddetlerini sayısal veriye dönüştürmek için kullanılan 0'dan başlayıp 10'da sonlanan yatay bir skaladır. "ağrı yok=0" ile

“ağrı çok şiddetli=10” ile temsil edilmektedir. 0 ile 10 arasında tam sayılardan oluşan ara değerler bulunmaktadır (Hawker ve ark., 2011). Hastalarımızdan son 3 güne göre yaşadığı romatizmal ağrılarına puan vermesi istendi.

Hastalık aktivite skoru 28-ESH (DAS28-ESH): RA’nın hastalık şiddetini belirleyen ölçeklerden birisi ve en sık kullanılanı DAS28-ESH’dir. DAS28-ESH’de bilateral omuz, dirsek, el bilekleri, diz, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve baş parmak interfalanegal eklemleri olmak üzere toplam 28 eklem değerlendirilir. Hassas ve şiş eklem sayısı, ESH ve VAS skoruyla birlikte hesaplanır. Skor 5,1’den büyükse yüksek hastalık aktivitesi, 5,1’den küçük veya eşit ve 3,2’den büyükse orta hastalık aktivitesi, 3,2’den eşit veya küçükse hafif hastalık aktivitesi, 2,6’dan küçükse remisyon olarak değerlendirilir (Fransen ve Van Riel, 2005).

Uyku Hijyen İndeksi: Test hastaların kendi kendine cevapladığı 13 soruluk bir değerlendirmedir. Uyku ve uykuyla ilgili alışkanlıkları sorgular. Cevaplar her zaman=4, sıklıkla=3, bazen=2, nadiren=1, hiçbir zaman=0’dan oluşur. Toplam skor 0 ile 52 arası değişir. Uyku hijyeni uyku kalitesi ile ilişkilidir. Gündüz uykululuk haliyle ilgili fikir verir. Yüksek skor uyku hijyeninin dolayısıyla uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir (Mastin ve ark., 2006). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik testi Özdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (Özdemir ve ark.,2015).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği: Hastalara yorgunluk ve günlük yaşama etkilerine dair 9 adet soru sorulur. Hiç katılmıyorum=0’dan katılıyorum=7’ye kadar bir skala üzerinden hastanın kendi yorgunluk derecesine uygun rakamı işaretlenmesine dayanan bir testtir. Tüm puanlar toplandıktan sonra 9’a bölünür ve testin puanı ortaya çıkar. Puanın yüksek çıkması kişni yorgunluğunun şiddetli olduğunu gösterir. Kişinin bildirdiği depresif semptomlardan büyük ölçüde etkilenmez (Krupp ve ark., 1989). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik testi Gencay-Can ve ark. tarafından yapılmıştır (Gencay-Can ve Can, 2012).

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ): Hastaların giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, kişisel hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işlerindeki beceri düzeylerini sorgulayan 20 soruluk bir testtir. Hastalar kendi başlarına soruları cevaplayabilir. Cevaplar rahatça yapıyorum=0, biraz zorlanarak yapıyorum=1, çok

zor yapıyorum=2, hiç yapamıyorum=3 şeklindedir. Tüm skorlar toplanıp 20'ye bölünür ve testin puanı elde edilir. Fonksiyonel dizabiliteyi yani sakatlığı değerlendiren bu testte yüksek skor hastanın günlük yaşamsal faaliyetlerini yerine getirmekte zorlandığını ve düşük sağlık durumunu gösterir (Fries ve ark.,1980).

Romatoid Artrit Yaşam Kalite Ölçeği (RAQoL): RA hastalarının yaşam kalitesi, günlük yaşamsal faaliyetlerdeki bireysel becerileri, başa çıkabilme yetenekleri ve sosyal ilişkilerdeki tutumunu araştıran 30 soruluk bir testtir. Cevaplar hayır=0 ve evet=1 şeklindedir. Tüm puanlar sayısal olarak toplanır. Toplam skor 0 ile 30 arasındadır. Yüksek puan yaşam kalitesinin kötüleştiğini gösterir (De Jong ve ark.,1997). Türkçe versiyonunun uyarlanması ve validasyonu Kutlay ve ark. tarafından yapılmıştır (Kutlay ve ark., 2003).

Duruöz El İndeksi: RA hastalarının el fonksiyon kapasitesini araştıran 18 soruluk bir testtir. Testin; mutfak işleri, giyinme, kişisel hijyen, iş yeri ve diğer aktiviteler olmak üzere 5 kategorisi mevcuttur. Cevaplar hiç zorluk çekmeden=0, çok az zorlukla=1, biraz zorlukla=2, oldukça zor=3, hemen hemen imkansız=4 ve imkansız=5 şeklindedir. Toplam puan tüm sorulardan alınan puanların toplamıdır. 0 ile 90 arasında skor değişir. Yüksek skor bozulmuş el fonksiyonunu gösterir (Duruöz ve ark., 1996).

3.1. İstatistiksel incelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlı ölçümler varyans analizi ve ikili karşılaştırmaların değerlendirmelerinde Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test

ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

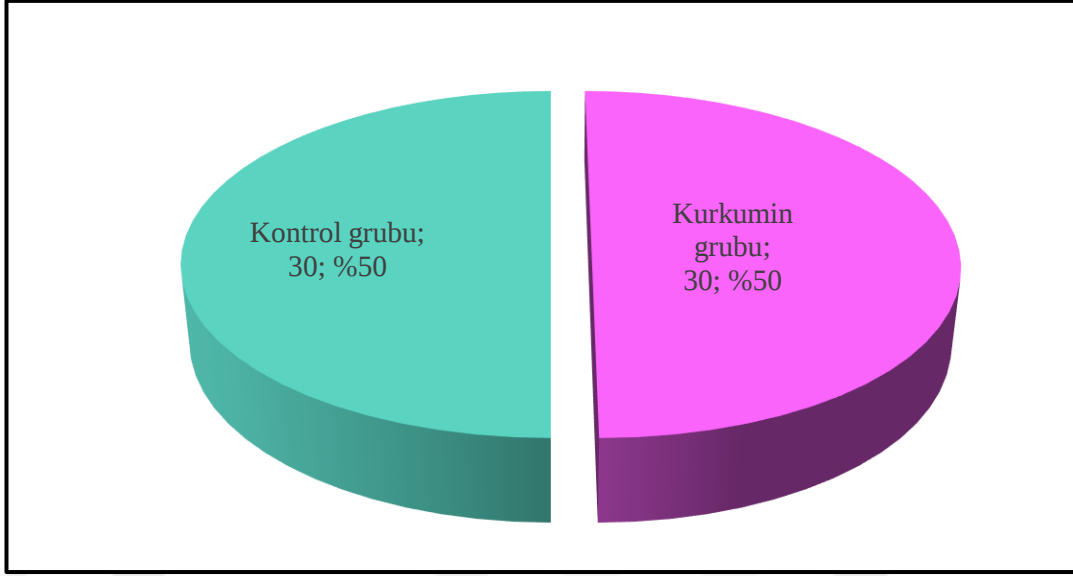


4. BULGULAR

Çalışma Sakarya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında 60 kadın RA hastası ile yapılmıştır. 60 hastanın ortalama yaş 50,87 olarak belirlenmiştir. Tüm hastaların VKİ ölçümleri 17,3 ile 43,1 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama değer 28,43±5,43 olarak belirlenmiştir. Hastaların %11,7'sinin (n=7) eğitimi yokken, %56,7'sinin (n=34) ilkokul, %8,3'ünün (n=5) ortaokul, %23,3'ünün (n=14) lise ve üstüdür. Hastaların %16,7'si (n=14) sigara, %1,7'si (n=1) alkol kullanmaktadır. Veriler tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Grupların dağılımı Şekil 4.1. 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	50,87±11,67
VKİ (kg/m ²)	<i>Ort±Ss</i>	28,43±5,43
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28,4 (17,3-43,1)
Eğitim durumu	Eğitimi yok	7 (11,7)
	İlkokul	34 (56,7)
	Ortaokul	5 (8,3)
	Lise ve üstü	14 (23,3)
Sigara kullanımı	Yok	50 (83,3)
	Var	10 (16,7)
Alkol kullanımı	Yok	59 (98,3)
	Var	1 (1,7)



Şekil 4.1. Grupların Dağılımı

Kurkumin grubunda yaş ortalaması 49,23 iken kontrol grubunda yaş ortalaması 52,5 bulundu. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). Kurkumin grubunda VKİ $27,92 \pm 5,19$ iken kontrol grubunda $28,93 \pm 5,70$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı ($p=0,473$). Gruplara göre olguların yaşları ve VKİ ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Veriler tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup		<i>p</i>
		Kurkumin	Kontrol	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	49,23±10,82	52,50±12,42	^b 0,106
VKİ	<i>Ort±Ss</i>	27,92±5,19	28,93±5,70	^a 0,473
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27,1 (18,8-40,0)	29,0 (17,3-43,1)	

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

Gruplara göre hastaların başlangıçtaki ESH, CRP, sabah tutukluğu süresi, VAS skorları, hassas eklem sayıları, şiş eklem sayıları, DAS28-ESH skorları, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, HAQ, RAQoL ve Duruöz El İndeksi puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara Göre Başlangıç Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Grup		p
		Kurkumin	Kontrol	
ESH (mm/h)	<i>Ort±Ss</i>	26,10±15,33	26,53±18,26	^a 0,921
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	23 (5-77)	21 (3-71)	
CRP (mg/l)	<i>Ort±Ss</i>	8,28±9,48	7,33±8,40	^b 0,787
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3,2 (3-37)	3 (3-38)	
Sabah tutukluğu (dk)	<i>Ort±Ss</i>	71,77±72,93	71,17±74,49	^b 0,952
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	45 (0-300)	30 (0-240)	
VAS skoru	<i>Ort±Ss</i>	6,93±1,84	7,10±1,81	^a 0,724
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,5 (4-10)	8 (2-10)	
Hassas eklem sayısı	<i>Ort±Ss</i>	4,97±5,03	6,50±6,53	^b 0,316
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (0-18)	4 (0-28)	
Şiş eklem sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,07±2,52	0,67±1,09	^b 0,807
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-13)	0 (0-4)	
DAS28-ESH	<i>Ort±Ss</i>	4,35±1,26	4,52±0,98	^a 0,567
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,1 (2,1-7,8)	4,5 (2,6-7)	
Uyku Hijyen İndeksi	<i>Ort±Ss</i>	19,57±7,93	22,95±7,59	^a 0,097
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (6-32)	23,5 (8-39)	
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	<i>Ort±Ss</i>	5,66±1,46	5,71±1,22	^b 0,770
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (2,6-7)	6 (2,8-7)	
HAQ	<i>Ort±Ss</i>	0,73±0,66	0,69±0,60	^a 0,777
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,6 (0-2,3)	0,6 (0-2,1)	
RAQoL	<i>Ort±Ss</i>	14,93±8,77	13,77±7,40	^b 0,739
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12 (3-30)	12 (4-28)	
Duruöz El İndeksi	<i>Ort±Ss</i>	16,67±18,11	13,30±13,58	^b 0,645
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12 (0-63)	8 (0-50)	

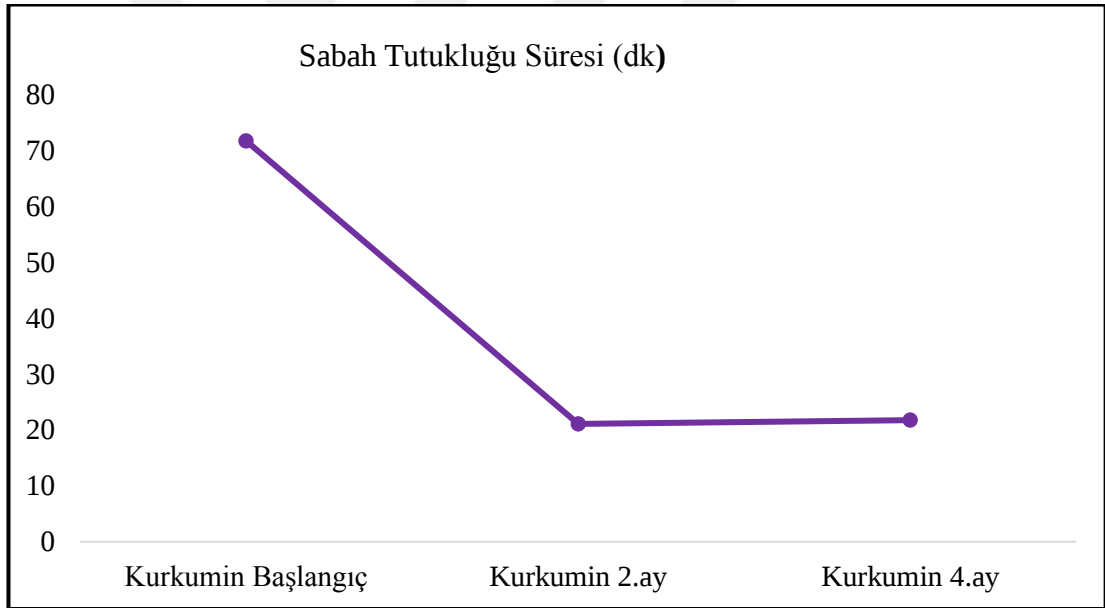
^aStudent T Test**Tablo 4.4.** Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Ölçümlerindeki Değişimin Değerlendirilmesi

		ESH (mm/h)	CRP (mg/L)	Sabah tutukluğu (dk)	VAS skoru
Başlangıç	<i>Ort±Ss</i>	26,10±15,33	8,28±9,48	71,77±72,93	6,93±1,84
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	23 (5-77)	3,2 (3-37)	45 (0-300)	6,5 (4-10)
2.ay	<i>Ort±Ss</i>	20,20±9,61	5,07±3,96	21,10±27,95	2,87±1,91
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (6-40)	3 (0,7-16)	5 (0-120)	3 (0-7)
4.ay	<i>Ort±Ss</i>	21,53±11,12	6,03±4,73	21,77±28,58	2,83±2,24
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20,5 (7-44)	3 (3-21)	5 (0-120)	3 (0-7)
	<i>p</i>	^c 0,051	^d 0,060	^d 0,001**	^c 0,001**
Başlangıç-2.ay	<i>p</i>	^{cc} 0,091	^{dd} 0,212	^{dd} 0,001**	^{cc} 0,001**
	Fark	-5,90±14,19	-3,21±8,6	-50,67±54,51	-4,07±2,41
Başlangıç-4.ay	<i>p</i>	^{cc} 0,232	^{dd} 1,000	^{dd} 0,001**	^{cc} 0,001**
	Fark	-4,57±13,66	-2,25±9,15	-50,00±58,24	-4,10±2,64
2.ay-4.ay	<i>p</i>	^{cc} 1,000	^{dd} 0,590	^{dd} 1,000	^{cc} 1,000
	Fark	1,33±7,63	0,96±4,55	0,67±15,07	-0,03±1,43

^cRepeated Measures ANOVA & Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar^dFriedman Test & Wilcoxon düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar**p*<0,05***p*<0,01

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay ESH ve CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

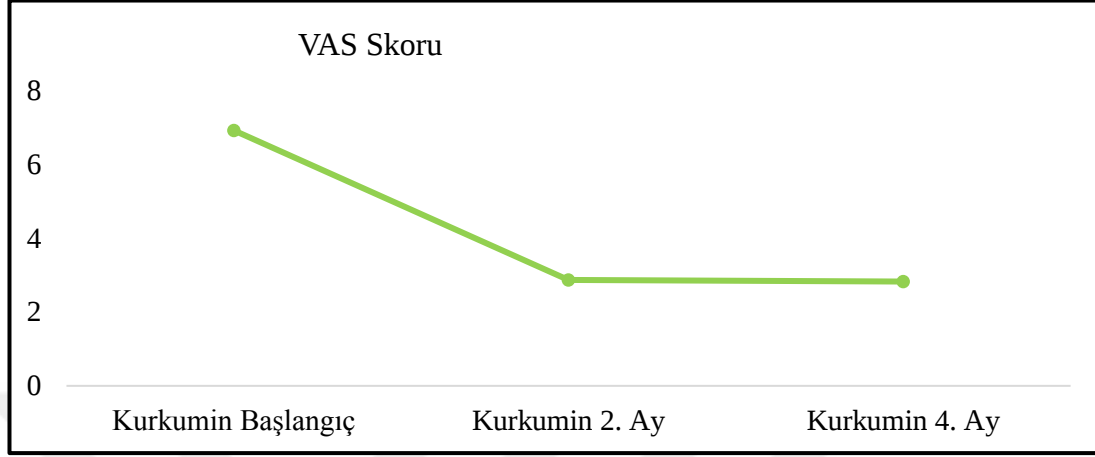
Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay sabah tutukluğu süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay sabah tutukluğu süresindeki ortalama $50,67\pm54,51$ dakikalık düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay sabah tutukluğu süresindeki ortalama $50,00\pm58,24$ dakikalık azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay sabah tutukluğu süresindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Zamana göre sabah tutukluluğu süresinin değişimi Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Zamana Göre Sabah Tutukluğu Süresinin Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay VAS skorlarındaki ortalama $4,07\pm2,41$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay VAS skorlarındaki ortalama $4,10\pm2,64$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$;

$p<0,01$). 2.aya göre 4.ay VAS skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).). Veriler tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Zamana göre VAS skorlarının değişimi Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Zamana göre Vizüel Analog Skala (VAS) Skorlarının değişimi

Tablo 4.5. Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Ölçeklerdeki Değişimin Değerlendirilmesi

		Hassas eklem sayısı	Şiş eklem sayısı	DAS28-ESH	Uyku Hijyeni İndeksi
Başlangıç	<i>Ort±Ss</i>	4,97±5,03	1,07±2,52	4,35±1,26	19,57±7,93
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (0-18)	0 (0-13)	4,1 (2,1-7,8)	20 (6-32)
2.ay	<i>Ort±Ss</i>	1,90±3,19	0,43±1,19	2,90±0,88	10,40±6,61
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-13)	0 (0-6)	3,1 (1,5-4,4)	11 (0-25)
4.ay	<i>Ort±Ss</i>	1,57±2,13	0,20±0,48	2,94±0,96	9,97±6,04
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-7)	0 (0-2)	3,1 (1,4-5)	10 (0-22)
	<i>p</i>	^d 0,001**	^d 0,001**	^c 0,001**	^c 0,001**
Başlangıç-2.ay	<i>p</i>	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,138	^{cc} 0,001**	^{cc} 0,001**
	Fark	-3,07±3,89	-0,63±2,59	-1,45±1,11	-9,17±6,70
Başlangıç-4.ay	<i>p</i>	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,048*	^{cc} 0,001**	^{cc} 0,001**
	Fark	-3,40±4,28	-0,87±2,29	-1,41±1,14	-9,60±6,96
2.ay-4.ay	<i>p</i>	^{dd} 1,000	^{dd} 1,000	^{cc} 1,000	^{cc} 1,000
	Fark	-0,33±2,06	-0,23±1,10	0,04±0,60	-0,43±3,04

^cRepeated Measures ANOVA & Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar

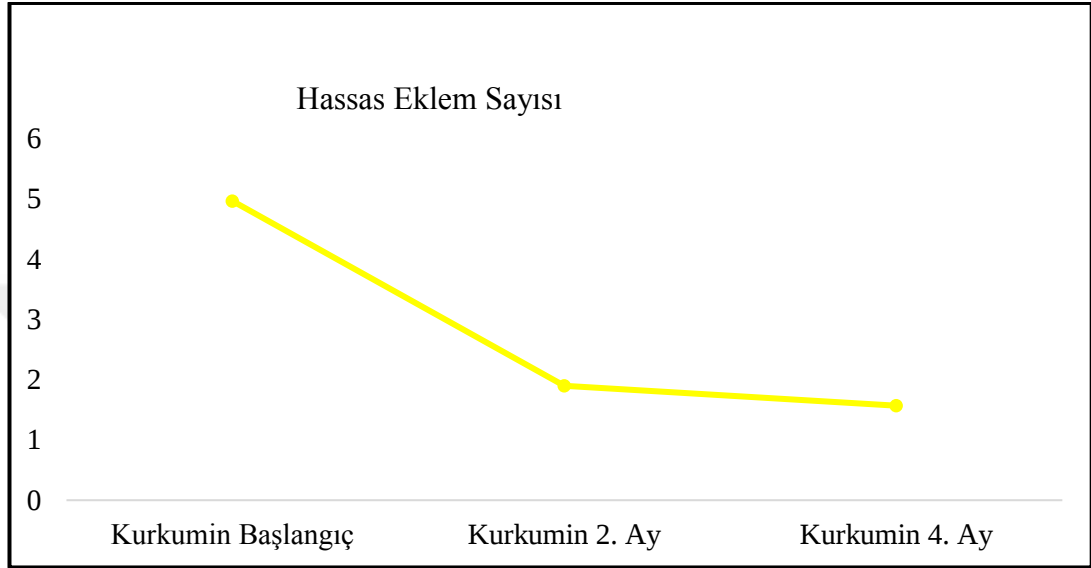
^dFriedman Test & Wilcoxon düzeltmeli ikili karşılaştırmalar

* $p<0,05$

** $p<0,01$

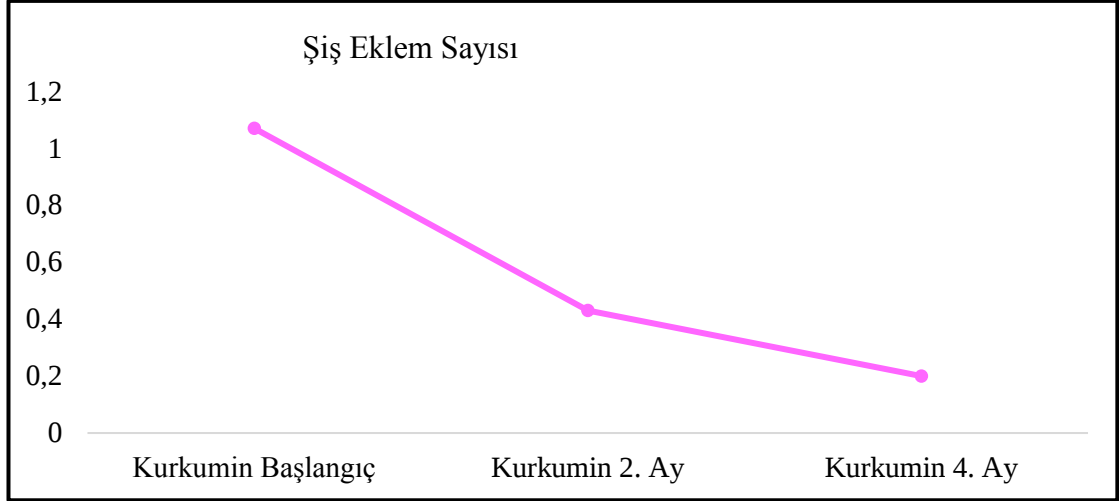
Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay hassas eklem sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay hassas eklem sayısındaki ortalama $3,07\pm3,89$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay hassas eklem sayısındaki ortalama $3,40\pm 4,28$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay hassas eklem sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Zamana göre hassas eklem sayısı değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



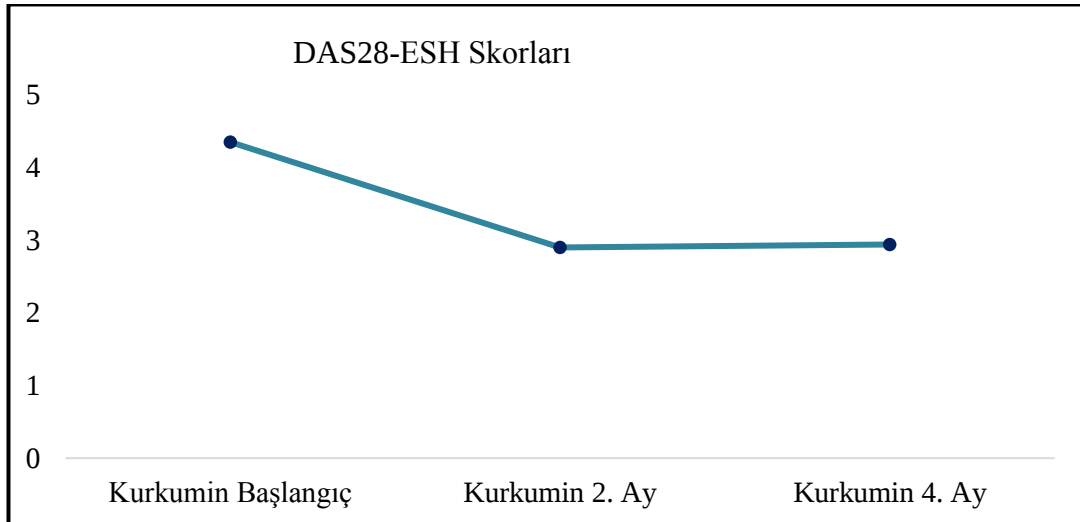
Şekil 4.4. Zamana Göre Hassas Eklem Sayılarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay şiş eklem sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay şiş eklem sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Başlangıca göre 4.ay şiş eklem sayılarındaki ortalama $0,87\pm 2,29$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$). 2.aya göre 4.ay şiş eklem sayılarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.9'da gösterilmiştir.). Veriler tablo 4.5.'te gösterilmiştir Zamana göre şiş eklem sayısı değişimi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



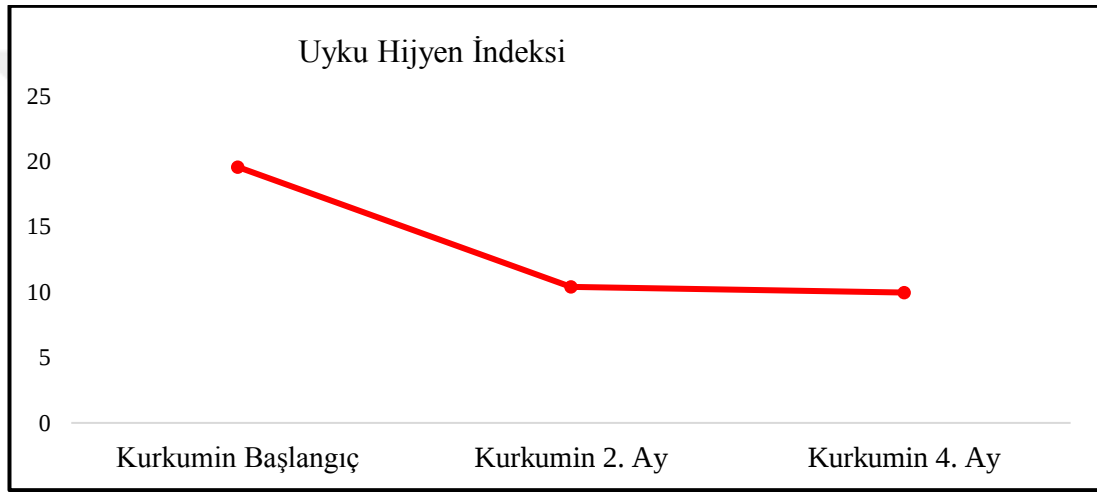
Şekil 4.5. Zamana Göre Şiş Eklem Sayılarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay DAS28-ESH skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay DAS28-ESH skorlarındaki ortalama $1,45\pm1,11$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay DAS28-ESH skorlarındaki ortalama $1,41\pm1,14$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay DAS28-ESH skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Zamana göre DAS28-ESH Skorları değişimi Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Zamana göre Hastalık Aktivite Skoru 28-ESH (DAS28-ESH) Skorlarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay Uyku Hijyen İndeksi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay Uyku Hijyen İndeksi puanlarındaki ortalama $9,17\pm6,70$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay Uyku Hijyen İndeksi puanlarındaki ortalama $9,60\pm6,96$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay Uyku Hijyen İndeksi puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.5’te gösterilmiştir. Zamana göre Uyku Hijyen İndeksi değişimi Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Zamana Göre Uyku Hijyen İndeksi Puanlarının Değişimi

Tablo 4.6. Kurkumin Grubu Başlangıç, 2. Ay ve 4. Ay Klinik Aktivite Puanlarındaki Değişimlerin Değerlendirilmesi

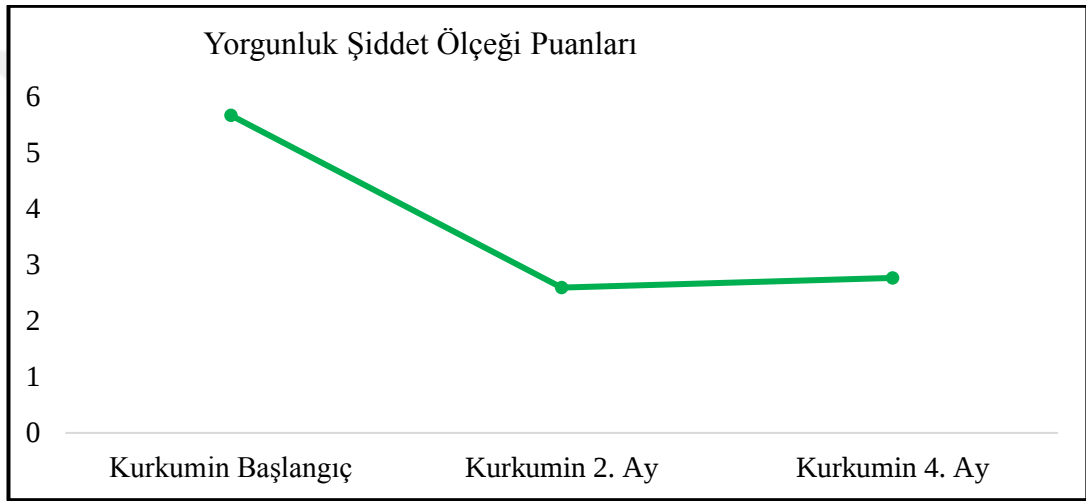
		Yorgunluk Şiddet Ölçeği	HAQ	RAQoL	Duruöz El İndeksi
Başlangıç	<i>Ort±Ss</i>	5,66±1,46	0,73±0,66	14,93±8,77	16,67±18,11
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (2,6-7)	0,6 (0-2,3)	12 (3-30)	12 (0-63)
2.ay	<i>Ort±Ss</i>	2,59±1,39	0,31±0,37	6,27±5,91	5,63±7,89
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (0-5)	0,2 (0-1,3)	5,5 (0-30)	2,5 (0-29)
4.ay	<i>Ort±Ss</i>	2,76±1,56	0,36±0,45	6,60±6,32	6,70±8,47
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (0-6)	0,2 (0-1,5)	5 (0-30)	2,5 (0-30)
	<i>p</i>	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**
Başlangıç-2.ay	<i>p</i>	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,001**
	Fark	-3,07±1,60	-0,42±0,43	-8,67±7,29	-11,03±13,13
Başlangıç-4.ay	<i>p</i>	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,002**	^{dd} 0,001**	^{dd} 0,001**
	Fark	-2,91±1,60	-0,38±0,45	-8,33±7,44	-9,97±11,76
2.ay-4.ay	<i>p</i>	^{dd} 0,817	^{dd} 0,590	^{dd} 1,000	^{dd} 0,999
	Fark	0,16±0,90	0,04±0,21	0,33±1,90	1,07±3,63

^aRepeated Measures ANOVA & Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar

* $p<0,05$

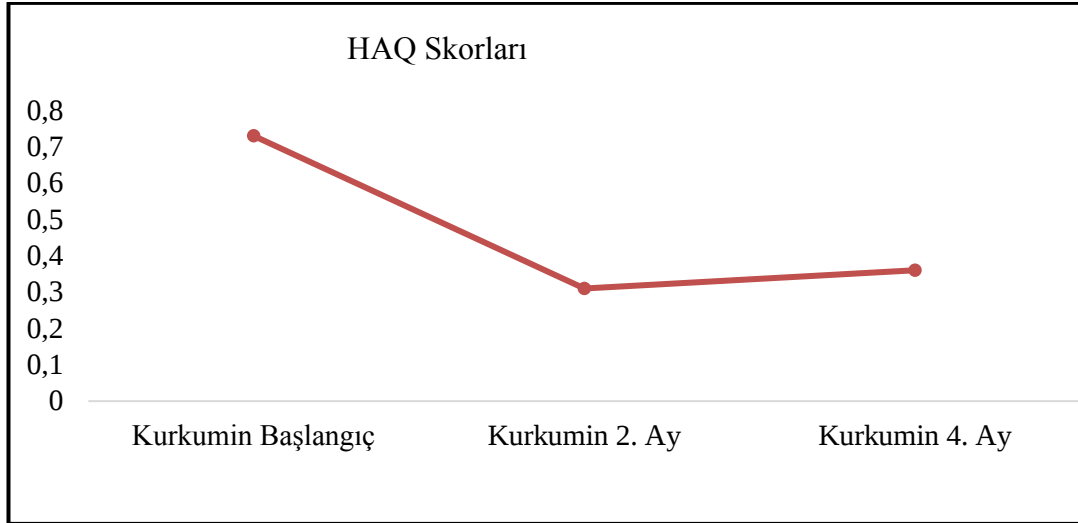
** $p<0,01$

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki ortalama $3,07\pm1,60$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki ortalama $2,91\pm1,60$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Zamana göre Yorgunluk Şiddet Ölçeği Puanları değişimi Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



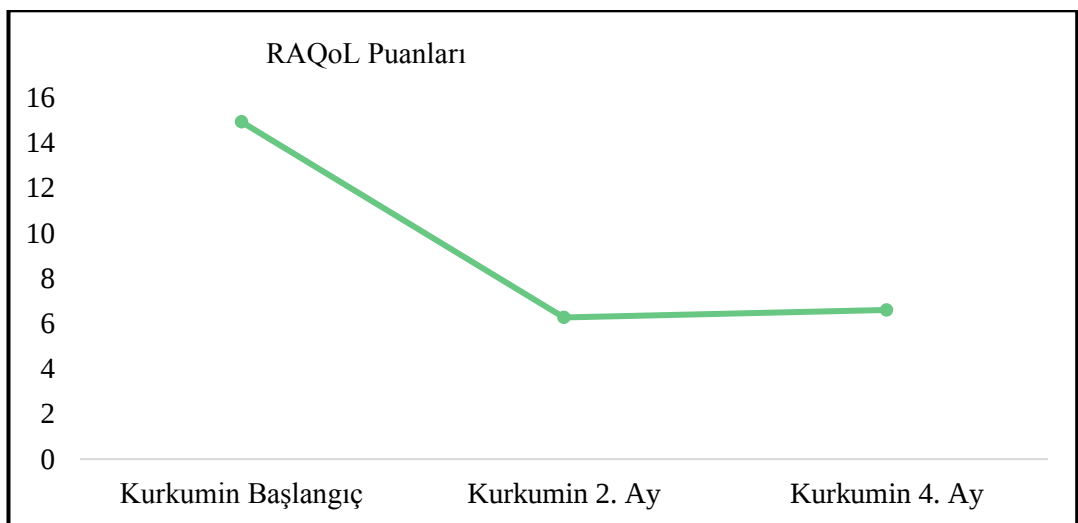
Şekil 4.8. Zamana Göre Yorgunluk Şiddet Ölçeği Puanlarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay HAQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay HAQ skorlarındaki ortalama $0,42\pm0,43$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay HAQ skorlarındaki ortalama $0,38\pm0,45$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay HAQ skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Zamana göre HAQ skorlarının değişimi şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



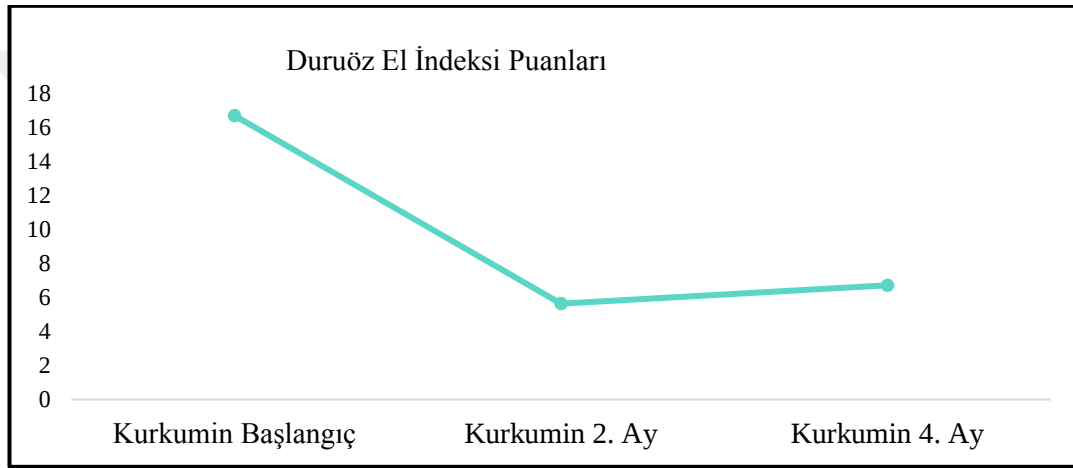
Şekil 4.9. Zamana Göre Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Skorlarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2. ay ve 4. ay RAQoL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay RAQoL puanlarındaki ortalama $8,67\pm 7,29$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay RAQoL puanlarındaki ortalama $8,33\pm 7,44$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay RAQoL puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Zamana göre RAQoL puanlarının değişimi Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Zamana Göre RAQoL Puanlarının Değişimi

Kurkumin grubunda başlangıç, 2.ay ve 4.ay Duruöz El İndeksi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 2.ay Duruöz El İndeksi puanlarındaki ortalama $11,03\pm13,13$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Başlangıca göre 4.ay Duruöz El İndeksi puanlarındaki ortalama $9,97\pm11,76$ birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay Duruöz El İndeksi puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Veriler tablo 4.6’da gösterilmiştir. Zamana göre Duruöz El İndeksi puanlarının değişimi Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Zamana Göre Duruöz El İndeksi Puanlarının Değişimi

Tablo 4.7. Kontrol Grubu ile Kurkumin Grubu 2. Ay ve 4. Ay Ölçümleri Değerlendirmeleri

		Kontrol grubu	Kurkumin 2.ay	Kurkumin 4.ay	Kontrol-Kurkumin2.ay ^a _p	Kontrol-Kurkumin4.ay ^a _p
ESH (mm/h)	<i>Ort±Ss</i>	26,53±18,26	20,20±9,61	21,53±11,12	0,100	0,206
	<i>Medyan</i>	21 (3-71)	20 (6-40)	20,5 (7-44)		
	<i>(Min-Maks)</i>					
CRP (mg/L)	<i>Ort±Ss</i>	7,33±8,40	5,07±3,96	6,03±4,73	^b 0,360	^b 0,987
	<i>Medyan</i>	3 (3-38)	3 (0,7-16)	3 (3-21)		
	<i>(Min-Maks)</i>					
Sabah tutukluğu (dk)	<i>Ort±Ss</i>	71,17±74,49	21,10±27,95	21,77±28,58	^b 0,001**	^b 0,001**
	<i>Medyan</i>	30 (0-240)	5 (0-120)	5 (0-120)		
	<i>(Min-Maks)</i>					
VAS skoru	<i>Ort±Ss</i>	7,10±1,81	2,87±1,91	2,83±2,24	0,001**	0,001**
	<i>Medyan</i>	8 (2-10)	3 (0-7)	3 (0-7)		
	<i>(Min-Maks)</i>					
Hassas eklem sayısı	<i>Ort±Ss</i>	6,50±6,53	1,90±3,19	1,57±2,13	^b 0,001**	^b 0,001**
	<i>Medyan</i>	4 (0-28)	0 (0-13)	1 (0-7)		
	<i>(Min-Maks)</i>					
Şiş eklem sayısı	<i>Ort±Ss</i>	0,67±1,09	0,43±1,19	0,20±0,48	^b 0,311	^b 0,076
	<i>Medyan</i>	0 (0-4)	0 (0-6)	0 (0-2)		
	<i>(Min-Maks)</i>					

Tablo 4.7. Kontrol Grubu ile Kurkumin Grubu 2. Ay ve 4. Ay Ölçümleri Değerlendirmeleri (devam)

		Kontrol grubu	Kurkumin 2.ay	Kurkumin 4.ay	Kontrol- Kurkumin2.ay ^a p	Kontrol- Kurkumin4.ay ^a p
DAS28-ESH Ölçeği	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	4,52±0,98 4,5 (2,6-7)	2,90±0,88 3,1 (1,5-4,4)	2,94±0,96 3,1 (1,4-5)	0,001**	0,001**
Uyku Hijyeni İndeksi	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	22,95±7,59 23,5 (8-39)	10,40±6,61 11 (0-25)	9,97±6,04 10 (0-22)	0,001**	0,001**
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	5,71±1,22 6 (2,8-7)	2,59±1,39 3 (0-5)	2,76±1,56 3 (0-6)	0,001**	0,001**
HAQ	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	0,69±0,60 0,6 (0-2,1)	0,31±0,37 0,2 (0-1,3)	0,36±0,45 0,2 (0-1,5)	0,005**	0,019*
RAQoL	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	13,77±7,40 12 (4-28)	6,27±5,91 5,5 (0-30)	6,60±6,32 5 (0-30)	0,001**	0,001**
Duruöz El indeksi	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i>	13,30±13,58 8 (0-50)	5,63±7,89 2,5 (0-29)	6,70±8,47 2,5 (0-30)	0,010*	0,028*

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

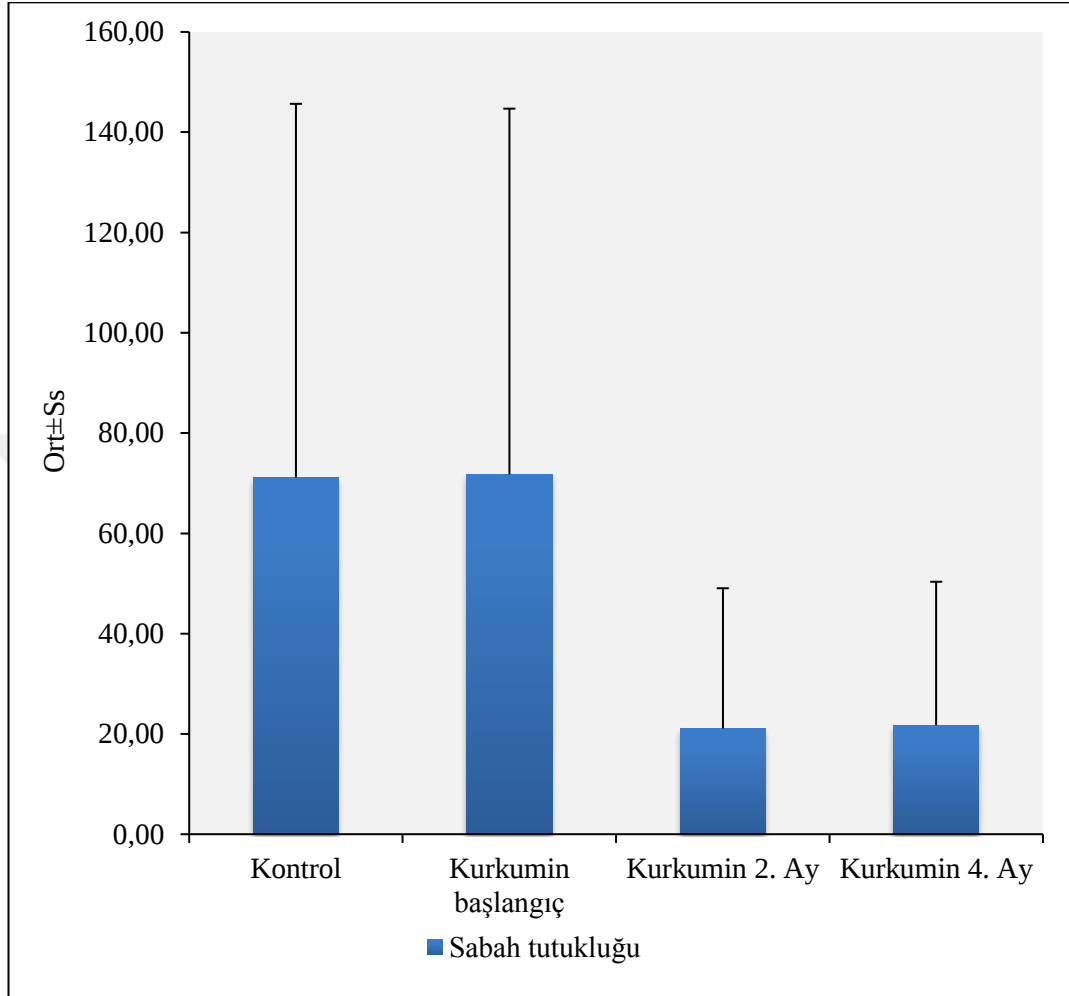
*p<0,05

**p<0,01

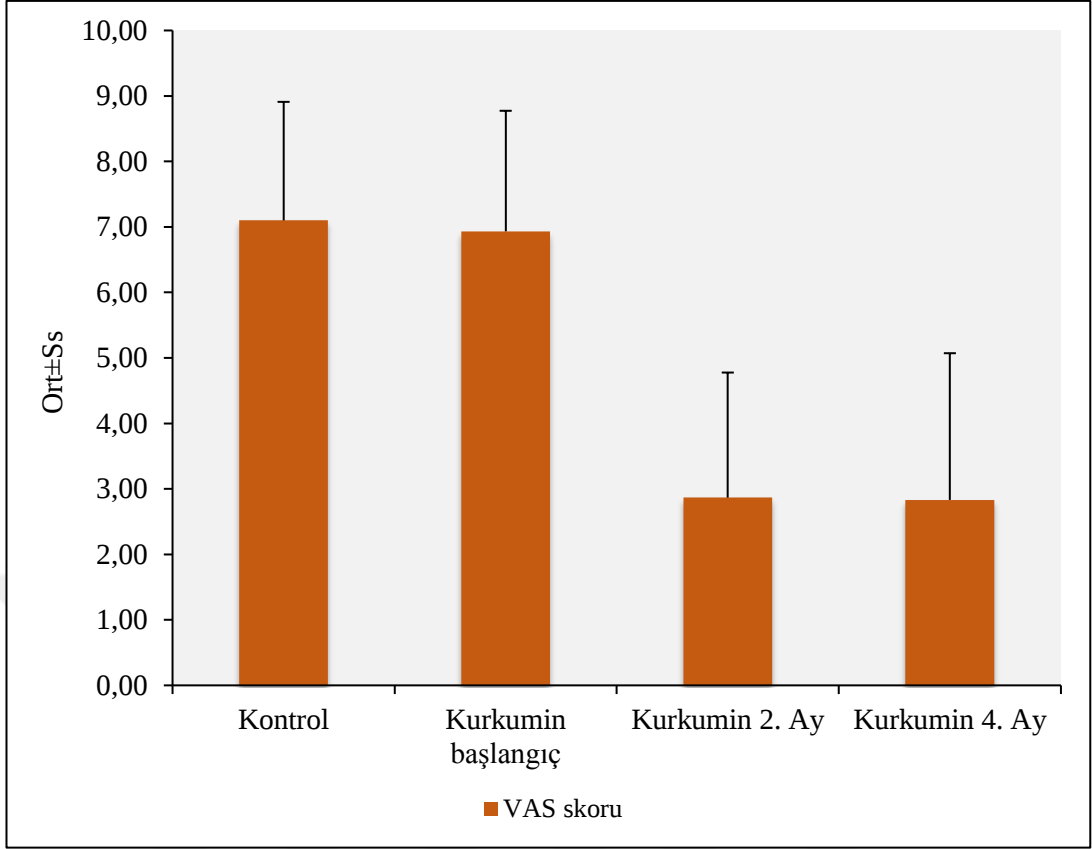
Kontrol grubu ile kurkumin grubu 2.ay ölçümleri arasındaki farklar incelendiğinde; sabah tutukluğu süresi, VAS skorları, hassas eklem sayısı, DAS28-ESH, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, HAQ, RAQoL ve Duruöz El İndeksi puanları kurkumin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,005; p=0,001; p=0,010; p<0,05). ESH, CRP ve şiş eklem sayısı ise kontrol ve 2.ay kurkumin grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Veriler tablo 4.7.' de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile kurkumin grubu 4.ay ölçümleri arasındaki farklar incelendiğinde; sabah tutukluğu süresi, VAS skorları, hassas eklem sayısı, DAS28-ESH, Uyku Hijyen İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, HAQ, RAQoL ve Duruöz El İndeksi puanları kurkumin grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,019; p=0,007; p=0,028; p<0,05). ESH, CRP ve şiş eklem sayıları ise kontrol ve 4.ay kurkumin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Veriler tablo 4.7.' de gösterilmiştir.

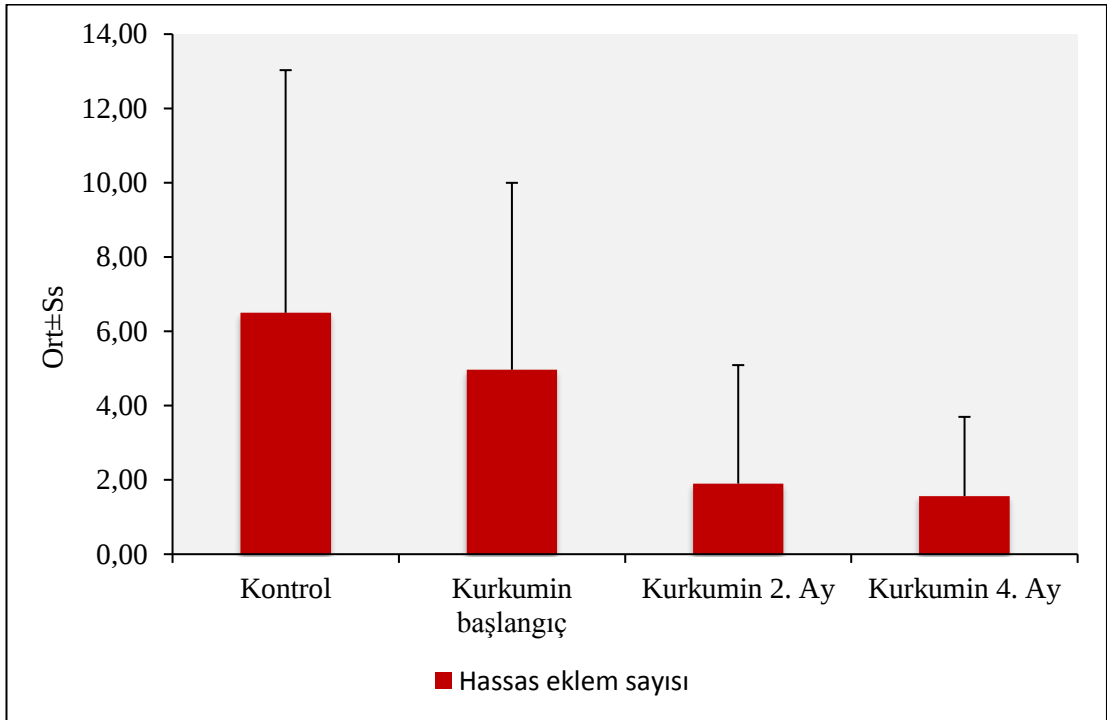
Kurkumin alan hastalarda ve kontrol grubunda klinik aktivite parametrelerinin değişimi şekil 4.12-13-14-15-16-17-18-19-20’de eř zamanlı olarak gösterilmiştir.



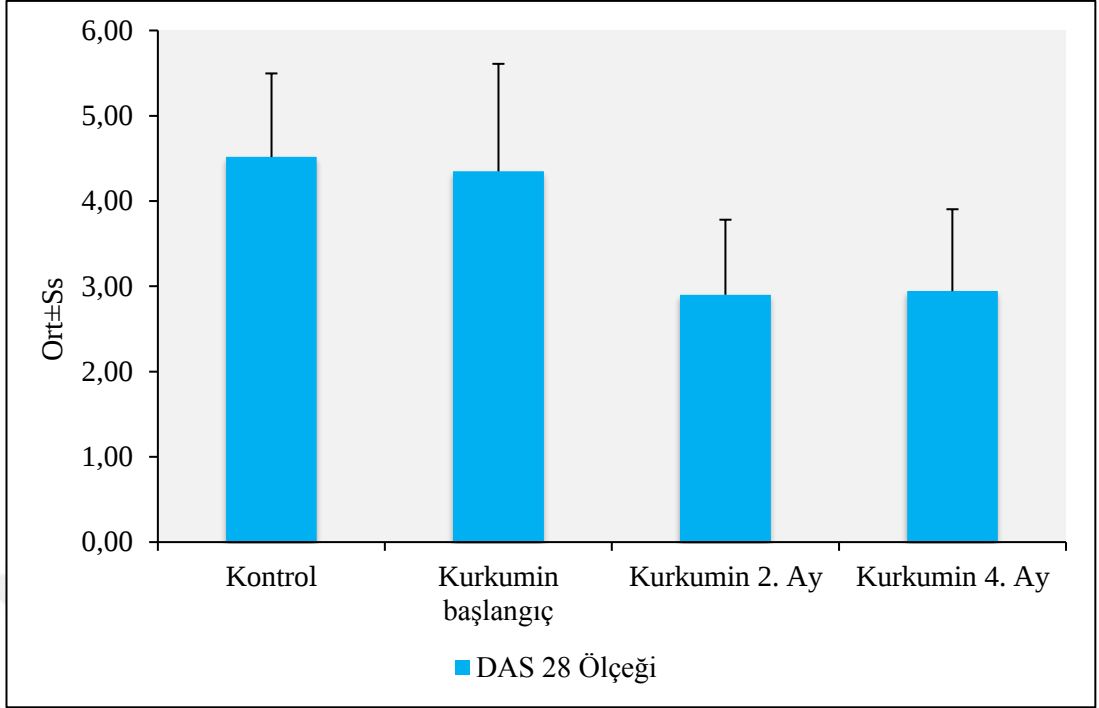
şekil 4.12. Sabah Tutukluluğu Süresinin Değişimi



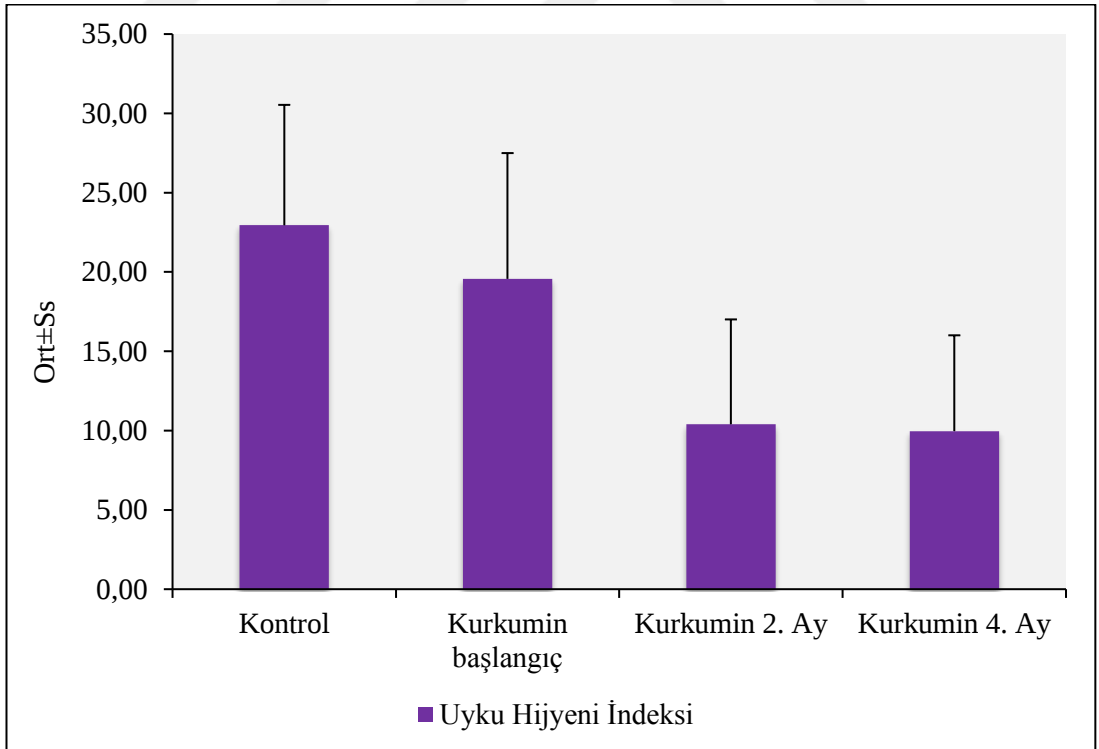
Şekil 4.13. Vizüel Analog Skala (VAS) Skorunun Değişimi



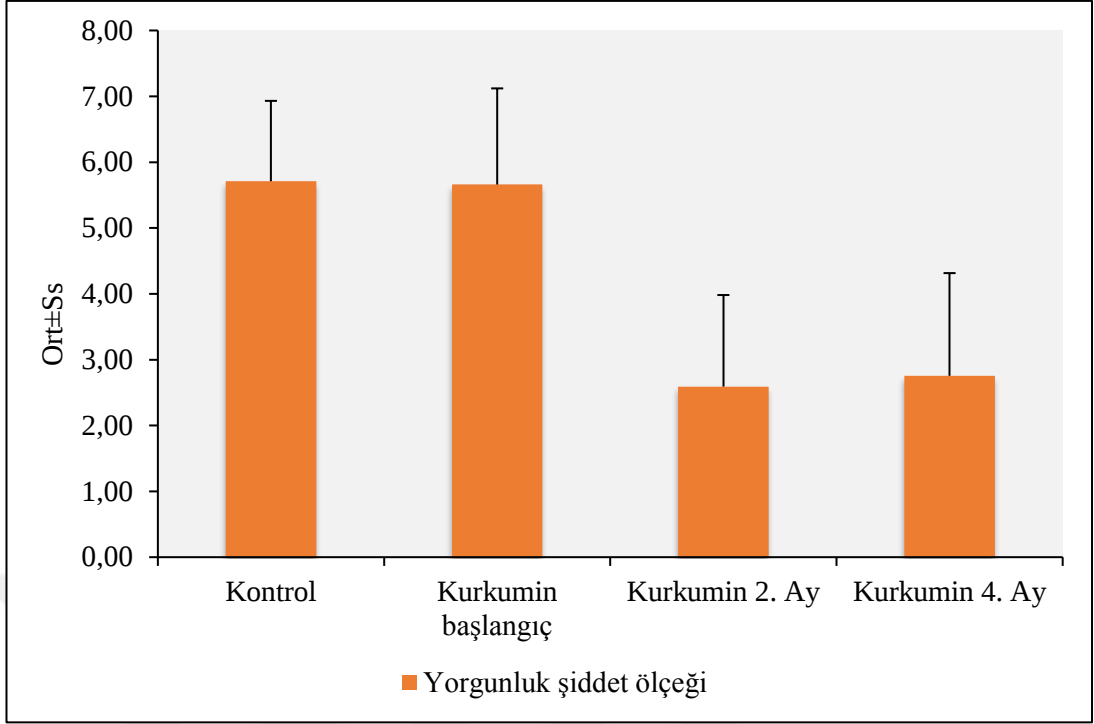
Şekil 4.14. Hassas Eklem Sayısının Değişimi



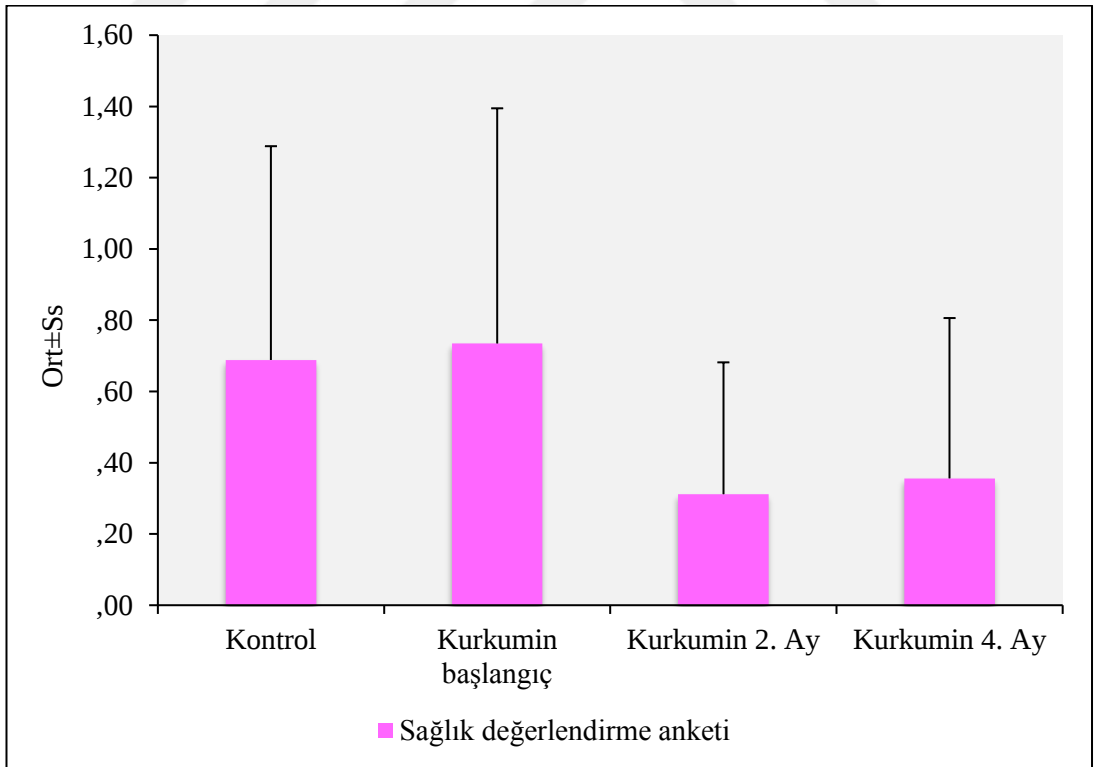
Şekil 4.15. Hastalık Aktivite Skoru 28-ESH (DAS28-ESH) Skorunun Değişimi



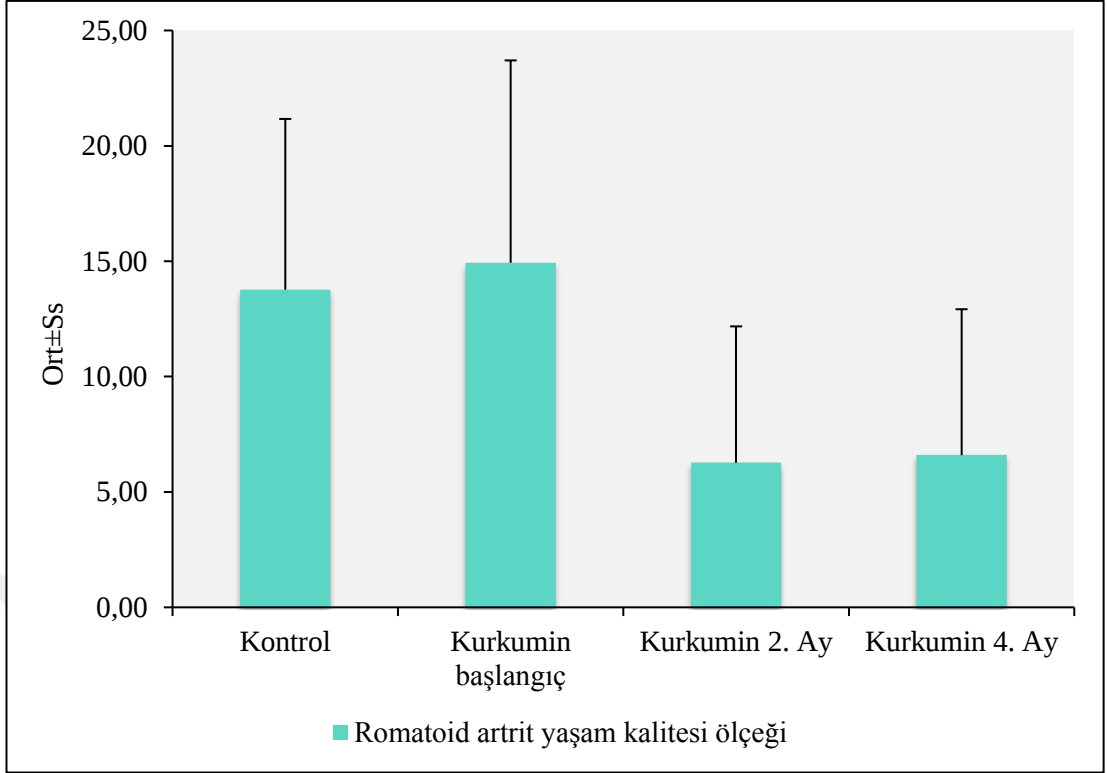
Şekil 4.16. Uyku Hijyen İndeksi Puanının Değişimi



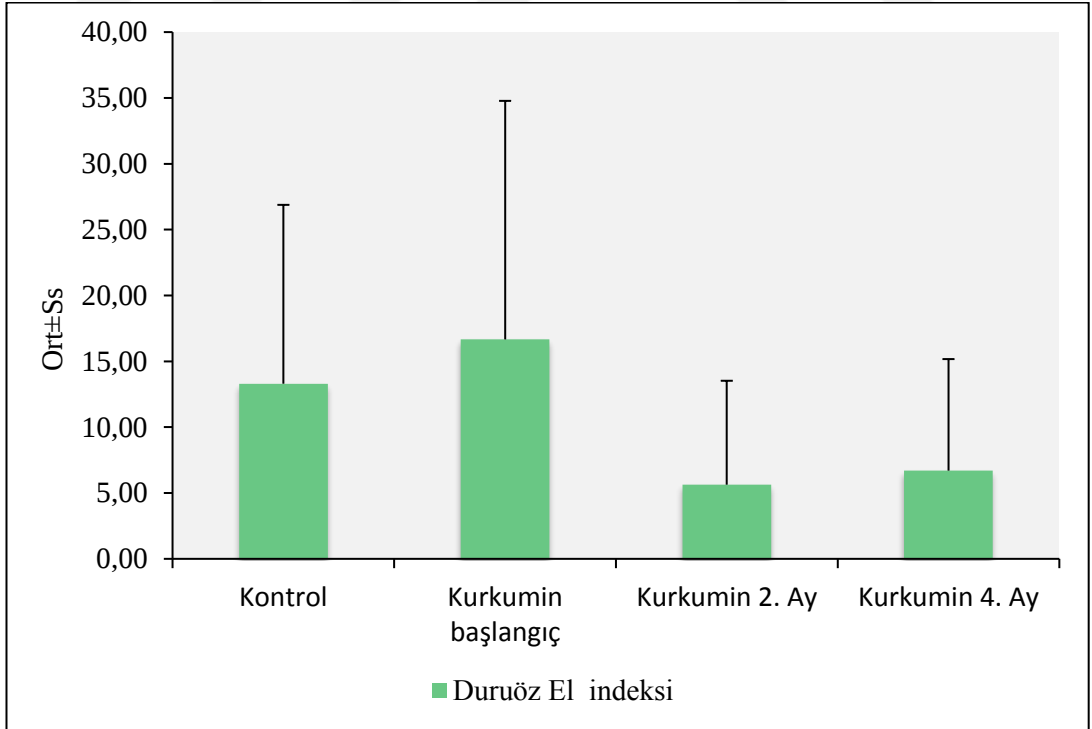
Şekil 4.17. Yorgunluk Şiddet Ölçeği Puanının Değişimi



Şekil 4.18. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Skorunun Değişimi



Şekil 4.19. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQoL) Puanının Değişimi



Şekil 4.20. Duruöz El İndeksi Puanının Değişimi

Kurkumin grubu ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kurkumin Grubu ile Kontrol Grubu Laboratuvar Ölçümleri

		Kurkumin Başlangıç	Kurkumin 2.ay	Kurkumin 4.ay	Kontrol Grubu
Glukoz (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	97,97±10,76	97,13±12,10	101±25,24	108,33±26,68
AST (U/L)	<i>Ort±Ss</i>	22,20±9,12	21,63±6,16	19,97±4,21	22,20±6,62
ALT (U/L)	<i>Ort±Ss</i>	19,23±13,40	19,70±9,35	18,73±7,38	20,57±8,5
Üre (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	26,67±8,16	24,70±8,40	25,57±9,80	27,53±7,52
Kreatinin (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	0,55±0,08	0,57±0,082	0,54±0,08	0,60±0,17
Total Protein (g/L)	<i>Ort±Ss</i>	69,31±4,85	67,94±5,2	68,33±4,73	70,35±5,13
Albumin (g/L)	<i>Ort±Ss</i>	39,65±3,09	39,86±3,41	40,14±2,97	40,80±3,04
Sodyum (mmol/L)	<i>Ort±Ss</i>	140,37±2,10	140,37±1,68	140,77±2,15	140,17±1,80
Potasyum (mmol/L)	<i>Ort±Ss</i>	4,31±0,26	4,33±0,38	4,32±0,32	4,30±0,37
Kalsiyum (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	9,39±0,31	9,45±0,41	9,45±0,34	9,58±0,31
Hgb (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	12,03±1,20	12,15±1,21	12,48±1,20	12,22±1,24
Hct (%)	<i>Ort±Ss</i>	36,50±3,21	37,35±3,27	37,93±3,05	37,53±3,36
Wbc (K/uL)	<i>Ort±Ss</i>	7,46±2,32	6,97±1,93	7,16±2,07	7,26±2,19
Plt (K/uL)	<i>Ort±Ss</i>	274,67±71,1	277,53±74,2	282,30±75,1	285±71,30

Hgb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, Wbc: Lökosit, Plt: Trombosit, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RA tedavisinde nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, GK ve DMARD'lar kullanılır. RA tedavisi uzun bir süreyi içerir. Bazen de ömür boyu tedavi gerektirir. RA hastalarının sabah tutukluluğu, eklem şişlikleri ve deformiteleri nedeniyle günlük yaşamları zorlaşmıştır. Bu durum hastaların beslenmelerine de yansımıştır. Yemek hazırlarken el ve parmak fonksiyonları önemli rol oynar. RA hastalarının eklem tutuklukları ve deformiteler nedeniyle beslenme düzenleri de değişmiştir. Yemek hazırlamak hastalar için zorlu hale gelmiştir. Bu durum da hastaların hazır paketli gıdalara yönelmesine neden olmaktadır. Ayrıca yiyecek hazırlamadaki zorluklar sofradaki yiyecek çeşitliliğini azaltmakta ve böylece hastalar tek düze beslenmektedirler. Vitamin, mineral, antioksidanlar, probiyotikler, omega-3 ve omega-6'dan fakir bir diyet hastaların semptomlarının artmasına kendilerini yorgun hissetmelerine neden olabilir. Bu nedenle RA hastalarının diyetinin düzenlemesi gereklidir. RA'lı bireylerin doğal ürün desteği kullanımının araştırıldığı çalışmaya dahil olan hastaların %47'si doğal ürün takviyesinin; ağrı ve yorgunluğu azaltmada, uykuyu kalitesini arttırmada, semptomların hafifletilmesinde, şişliği azaltmada, etkili olduğunu vurgulamışlardır (DeSalvo ve ark., 2019). İnflamasyonu azaltan, lipit profilini düşüren, yeterli miktarda antioksidan, vitamin ve mineral içeren diyetler hastalara verilmelidir.

Bustamante ve ark. önerisine göre; proinflatuar ve inflamasyonu baskılayan (antiinflatuar) gıdalar sınıflandırılmıştır: Taze sebze ve meyve, omega-3 (balık, balık yağı ve fındıkta bulunur), tekli doymamış yağ asidi, tavuk gibi yağsız protein kaynakları, lifli gıdalar, tahıllar, sarımsak, soğan, havuç, kabak, yeşil yapraklı sebzeler, yeşil çay, prebiyotik ve probiyotikler, antioksidanlar, fitokimyasal vitaminler ve flavonoidler antiinflatuar grubu oluştururlar ki bunların tüketimini arttırmalıyız. Diğer taraftan proinflatuar grupta omega 6, araşidonik asit, trans ve doymuş yağ asidi (süt ürünleri, kırmızı et ve işlenmiş gıdalarda bulunur), tuz, kırmızı et, gluten, rafine ve işlenmiş gıdalar, şekerli yiyecekler ve içecekler bulunur ki bu gıdalardan kaçınmak antiinflatuar diyetin bileşenleridir (Adam ve ark., 2003; Bustamante ve ark., 2020; Marcason, 2010).

Çalışmamızda tüm hastalarımızda VKİ ortalaması $28,43 \pm 5,43$ olarak belirlenmiştir. Kadın cinsiyet ve yüksek VKİ değerleri RA'da hastalık aktivitesinin yüksek seyretmesine neden olur (Siemons ve ark., 2014). Ayrıca tanı anında yüksek VKİ'ye sahip olmak prognozun kötü gidebileceği remisyon şansının düşük olabileceği yönünde fikir verir (Sandberg ve ark., 2014). Hastalarımızda saptanan yüksek VKİ değerleri başlangıçta hastalarımızın orta hastalık evresinde olmasını açıklayabilir.

Kurkumin kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıçtaki laboratuvar ve klinik aktivite parametreleri skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kurkumin kullanan hasta grubunda medikal tedaviye yanıtızlık nedeniyle kurkumine yönelme nedeninden bahsedemeyiz. Hastaları kurkumin kullanımına yönelten nedeni, gün geçtikçe artan fitoterapötik ürünlerin popülerliğine bağlayabiliriz.

Dcodhar ve ark. tarafından kurkumin ile yapılan ilk klinik çalışmada 18 RA hastasında kurkuminin etkisi gözlenmiştir. Bir gruba 3x1 fenilbutazon 100 mg diğer gruba 3x1 400 mg kurkumin 2 hafta boyunca verilmiştir. Her iki grupta da sabah tutukluğu, yürüme süresi ve eklem şişmesinde önemli bir iyileşme saptanmıştır. Kavrama gücü, eklem indeksi veya ESH'da iyileştirme gözlenmemiştir. Yorgunluk süresi sadece fenilbutazon grubunda kısalmıştır (Dcodhar ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde kurkumin kullanımı sabah tutukluluğu süresi, hassas eklem sayısı ve yorgunluğun azaltılmasında olumlu etkiler sağlamıştır. Hastalar kurkumin kullanmayı bıraktıktan sonraki aynı parametrelerdeki iyilik halleri devam etmiştir. Ancak 2 ay kurkumin kullanımı sonrası ESH, CRP değerleri ve şiş eklem sayısında beklenen etki gözlenmemiştir. 4. ay ölçümlerinde şiş eklem sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Bu sonuç kurkuminin şiş eklemdeki inflamasyon azaltıcı etkisinin yavaş ve uzun sürede ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

Chandran ve Goel'in yaptığı çalışmada DAS28-ESH skoru > 5.1 olan 45 RA hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar; 500 mg kurkumin (Grup I), kurkumin 500 mg ve diklofenak sodyum 50 mg (Grup II) ve sadece diklofenak sodyum 50 mg (Grup III) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Günde 2x1 olmak üzere 8 hafta boyunca hastalar tedavi rejimine tabi tutulmuştur. Her üç tedavi de, gruplar arasındaki değişiklikler

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, DAS28-ESH skorlarında anlamlı iyileşme göstermiştir. Yine de en iyi iyileşme kurkumin grubunda görülmüştür. Başlangıca göre VAS skorunda en iyi azalma kurkumin grubunda saptanmıştır. Her üç grupta da VAS skorlarındaki yüzde değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın sonunda en yüksek ACR20 (%93), ACR50 (%73) ve ACR70 (%33) yüzdesinin tek başına kurkumin grubu tarafından sağlandığı görüldü. ACR20'ye yanıtları tüm gruplarda benzer şekilde görülse de kurkumin grubunda ACR20 yanıtı daha iyi bulunmuştur. CRP düzeyi sadece kurkumin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (Chandran ve Goel, 2012). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde VAS ve DAS28-ESH skorlarında iyileşmeler görülmüştür. DAS28-ESH skorlarındaki iyileşme VAS skoru, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısındaki azalmalara bağlıdır. Hastalar kurkumin kullanmayı bıraksa bile iyilik halleri devam etmiştir. Bu durum kurkumin takviyesinin uzun dönem iyileştirici etkilerinin devam ettiğini destekler niteliktedir.

Amalraj ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalar 12'şerli gruplara ayrılmıştır. 1. grup 250mg kurkumin 2x1, 2. grup 500 mg kurkumin 2x1, 3. grup plasebo (nişasta) 2x1 3 ay boyunca kullanmıştır. 3 ay sonunda kurkumin alan gruplarda başlangıca göre DAS, VAS, ESH, CRP ve RF düzeylerinde, hassas ve şiş eklem sayılarında istatistiki anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Yüksek doz kurkumin alan grupta klinik parametrelerdeki ve CRP düzeyinde iyileşme daha çok saptanmıştır. Plasebo grubunda ise bir değişim olmamıştır (Amalraj ve ark.,2017). Bizim çalışmamızda da kurkumin kullanımı ile DAS28-ESH ve VAS skorunda anlamlı iyileşmeler elde etmemize rağmen ESH ve CRP düzeylerinde iyileşme göremedik.

Javadi ve ark. yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmaya 65 RA'lı hasta alınmıştır. 30 hasta kurkumin nanomicelle (40 mg), 35 hasta plasebo (500 mg buğday unu) 3x1 12 hafta boyunca kullanmıştır. Çalışma sonunda DAS-28 skoru, şiş ve hassas eklem sayısı kurkumin grubunda başlangıca göre azalmış ama gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ESH açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Javadi ve ark., 2019). Jacop ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada yeni bir formülasyon olan CuroWhite™ kurkumin kullanılmıştır. Yirmi dört aktif RA hastası, düşük doz 250 mg kurkumin, yüksek doz 500 mg,

CuroWhite™ ve plasebo 3 ay kullanmak üzere rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda CuroWhite™ gruplarında hem DAS28 hem de VAS skorları plaseboya göre daha fazla azalma göstermiştir. DAS28 için %50.80 (250 mg doz) ve %64.02 (500 mg doz) azalma görülmüştür. VAS için de benzer iyileşme saptanmıştır. Plasebo grubu durumunda, DAS28 ve VAS skorlarında önemli iyileşme görülmemiştir. ESH ve RF değerlerindeki değişiklikler, her iki CuroWhite™ grubunda da oldukça anlamlı ve plasebodan üstün bulunmuştur. CuroWhite™ gruplarında hassas ve şiş eklemlerin sayısı, hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın ve doktorun hastalık aktivitesine ilişkin global değerlendirmeleri ve hastanın fiziksel fonksiyon değerlendirmesi önemli ölçüde iyileşmiştir (Jacob ve ark., 2019). Hemmati ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalara Curcumex adı verilen zencefil, kurkumin ve karabiberden oluşan bir karışım kullanılmıştır. Aktif RA'lı 60 hasta çalışmaya alınmış ve 30 hastadan oluşan iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup da haftanın son 2 günü 0.2 mg/kg dozda MTX, günde iki kez 5 mg prednizolon ve 200 mg hidroklorokin almaktadır. Müdahale grubuna Curcumex ve kontrol grubuna aynı dozda plasebo 8 hafta boyunca verilmiştir. Curcumex alan grupta hassas ve şiş eklem sayısında plasebodan üstün azalmalar görülmüştür. Ayrıca DAS28 Skoru, Curcumex grubunda plasebodan istatistiki olarak anlamlı derecede azalmıştır. Curcumex grubunda ESH plaseboya göre anlamlı azalma gösterirken, CRP değerlerinde beklenen azalma saptanmamıştır (Hemmati ve ark, 2016). Bizim çalışmamızda da kurkumin grubunda kontrol grubuna göre DAS28-ESH ve hassas eklem sayısında anlamlı iyileşme görüldü (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$). Fakat ESH ve CRP değeri ile şiş eklem sayısı arasında fark gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Jeyakodi ve ark. RA hastalarında suda çözünabilen ve biyoyararlanımı yüksek bir kurkumin formu olan BioSOLVE Curcumin™'nin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmıştır. 12 hastaya BioSOLVE Curcumin™, 12 hastaya plasebo günde 2 kez 12 hafta boyunca verilmiştir. Etkinlik parametresi olarak ACR-20 değerlendirmeleri, WOMAC indeksi ve VAS ağrı skorları başlangıçta, 30, 60 ve 90. günde bakılmıştır. Güvenlik parametreleri; kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve dakikadaki solunum sayısı ise başlangıçta ve 90. günde kaydedilmiştir. ACR-20 kriterlerinde başlangıça göre her iki grupta da iyileşme görülmesine rağmen müdahale grubunda iyileşme plasebodan üstün bulunmuştur. Müdahale grubunda plaseboya göre

WOMAC indeksinde anlamlı iyileşme görüldü. BioSOLVE Curcumin™ alan grupta VAS ağrı skorlarında plasebodan üstün bir şekilde azalma saptandı. Çalışma boyunca hiçbir yan etki görülmedi (Jeyakodi ve ark., 2021). Briskey ve ark. yeni bir kurkumin formülasyonu olan HydroCurc®'un etkinliğini araştırdıkları çalışmalarına 25-70 yaş aralığında eklem ağrısı olan 80 hastayı dahil etmiştir. Plasebo kontrollü çalışmanın sonunda her iki grupta da başlangıca göre sabah VAS skorları azalmıştır. Müdahalenin sonuna doğru kurkumin grubunda VAS skoru azalması plasebodan üstün hale gelmiştir (Briskey ve ark., 2022) Bizim çalışmamızda da VAS skorlarında azalmayla birlikte HAQ ve RAQoL skorlarında başlangıca ve kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Kurkumin takviyesi hastaların günlük yaşam faaliyetlerini de kolaylıkla yapabilmesine katkı sunar.

RA hastalarının bir çoğu kötü uyku kalitesine sahiptir. RA'lı hastalar, sağlıklılara göre kişisel uyku kalitesi, alışılmış uyku etkinliği, uyku gecikmesi, uyku bozukluğu açısından daha kötü sonuçlara sahiptir. Ağrı, yorgunluk, DAS28, CRP, HAQ, RAQoL, Larsen skorları ile uyku bozukluğu arasında bir korelasyon vardır (Sarıyıldız ve ark., 2014). Bir başka çalışmada ise RA'lı hastalarda ağrı ve depresyonun uyku bozukluğu oluşunda önemli olduğunu gösterilmiştir. Uyku düzenini ve kalitesini arttırmak için ağrı ve depresyonun azaltılması hedeflenmesi vurgulanmıştır (Nicassio ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda Uyku Hijyen İndeksinde anlamlı iyileşmeler görüldü. Hastalar kurkumin kullanmayı bırakmasına rağmen kazandıkları uyku alışkanlıkları düzenine devam etmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kurkumin kullanan hastalarda uyku hijyeni artmıştır. RA hastalarının düzenli uyku uyuması hem yorgunluklarını azaltacağı hem de hayata katılmalarını arttıracığını ön görmekteyiz.

Romatizmal hastalığı olanlarda yorgunluğa çok sık rastlanır. Yorgunluk hastaların yaşadığı ağrılar kadar fonksiyonelliğini etkiler. Cinsiyet ve medeni durum, yorgunluk şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (Overman ve ark., 2016). Yine başka bir çalışmada ise başlangıçta yüksek düzeyde ağrı ve fonksiyonel yetersizlik ile başvuran RA hastalarının 3 yıl tedavi almalarına rağmen yüksek düzeyde ağrı, yorgunluk ve psikososyal sıkıntı yaşadığı gösterilmiştir (Lindqvist ve ark., 2022). Literatür taramamızda kronik yorgunluk sendromunda kurkuminin yorgunluğu azaltıcı etkisi

saptanmasına rağmen (van Campen ve ark., 2018), RA hastalarında kurkuminin yorgunluk üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamız kurkumin kullanımının RA hastalarında yorgunluk azaltıcı etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır. Kurkumin kullananlarda başlangıca göre 2.ay Yorgunluk Şiddeti Ölçeği puanlarındaki ortalama $3,07 \pm 1,60$ birimlik düşüş ($p=0,001$; $p<0,01$), 4. aydaki ortalama $2,91 \pm 1,60$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay Yorgunluk Şiddeti Ölçeği puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı saptanmaması ($p>0,05$) hastalar kurkumin kullanmayı bıraksa bile kendilerini zinde hissetmeye devam etmiştir. Bu durum kurkuminin uzamış etkileriyle açıklanabilir. Kontrol grubu ile kurkumin grubunun Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları karşılaştırıldığında kurkuminin yorgunluk üzerine olumlu etkisi gözler önüne serildi.

RA hastaları, aynı topluluktaki benzer yaş grubuna göre 7 kattan fazla özürülük riski ile karşı karşıyadır. RA'ya bağlı özürülük genç ve orta yaşlı kişilerde yaşlılara göre yaşam kalitesini daha çok etkilemektedir (Sokka ve ark., 2003). RA hastalarında HAQ fonksiyonellik değerlendirmesinde ağrı ve eklem hareket açıklığı parametreleri en önemli paya sahiptir. Periferik eklemlerdeki radyografik hasarın düzeyi, hassas ve şiş eklem sayısı da el fonksiyonlarında önemlidir (Häkkinen ve ark., 2005). Bizim çalışmamız da bu verileri desteklemektedir. Kurkumin grubunda başlangıca göre 2.ay HAQ skorlarında ortalama $0,42 \pm 0,43$ ($p=0,001$; $p<0,01$), 4.ay skorlarındaki ortalama $0,38 \pm 0,45$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). 2.aya göre 4.ay HAQ skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$) yani hastalar kurkumin kullanmayı bıraksalar bile kazandıkları fonksiyonel becerilerden bir kayıp yaşamamıştır. Kurkumin alan hastalarda VAS skoru, hassas ve şiş eklem sayılarında iyileşmeler HAQ skorundaki iyileşmeyi desteklemiştir.

Sarkopeni kas kütlelerinde kayıp ve fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanan bir durumdur. Sarkopeniye bağlı hastalarda denge bozuklukları, düşme ve düşmeye bağlı fraktürler görülebilir. RA hastalarında sarkopeni sıklığı artmıştır (Ngeuleu ve ark., 2017). Yaşlı bireylere kurkumin verilmesi sarkopeniyi ve risklerini azaltabilecek gibi görünmektedir (Franceschi ve ark., 2016; Varma ve ark., 2021).

RA hastalarında sarkopeni nedeniyle giyinme, uzanma, banyo yapma ve merdiven çıkma gibi günlük faaliyetlerde zorluk yaşayabilir. Kurkumin takviyesi sarkopeniyi azalttığı için HAQ skorlarını başlangıca ve kontrol grubuna göre iyileştirmiş olabileceğini düşünüyoruz.

RA hastalarında RAQoL'nin ağrı, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve radyolojik progresyon ile ilgili yaşam kalitesini yansıtan önemli bir ölçek olduğu ortaya konmuştur. RAQoL'yi etkileyen faktörler ağrı, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum olarak belirtilmiştir (Garip ve ark., 2011). RAQoL skoru, hastanın global VAS'ı, HAQ skoru ve ağrı VAS'ı ile güçlü korelasyonlar göstermiştir (Marra ve ark., 2005). Çalışmamızda kurkumin grubunda başlangıca göre 2. ay RAQoL puanlarındaki ortalama $8,67 \pm 7,29$ birimlik düşüş ($p=0,001$; $p<0,01$), 4. ay puanlarındaki ortalama $8,33 \pm 7,44$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Kontrol grubu ile kurkumin 2.ay ($p=0,010$) ve 4.ay sonuçları ($p=0,028$) arasında anlamlı bir fark vardır. Garip ve ark.'nı destekler şekilde biz de kurkumin kullanımı ile RAQoL puanlarındaki düşüşün VAS, HAQ ve DAS28-ESH skorlarındaki düşüşten kaynaklandığını düşünüyoruz.

Dedeoğlu ve ark. yaptığı çalışmada elle kavrama ve tutma gücünün hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisi incelenmiştir. Tüm kavrama ve tutma güçleri ile görsel analog ölçeği, DAS 28 skoru, Fonksiyonel Bozukluk Sinyalleri İndeksi, HAQ skoru, Duruöz El İndeksi, RA Eklem Hasarı skoru, Modifiye Sharp Skoru ve hastalık süresi arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). El güçleri ile en güçlü korelasyon gösteren parametreler; Fonksiyonel Bozukluk Sinyalleri İndeksi, Duruöz El İndeksi ve HAQ olarak tespit edilmiştir. Duruöz El İndeksi, HAQ skoru, Fonksiyonel Bozukluk Sinyalleri İndeksi, RA Eklem Hasarı skoru, DAS 28 skoru, ve Modifiye Sharp Skoru birbirleriyle istatistiki olarak anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$). RA hastalarında ağrı, hastalık süresi, hastalık aktivitesi, eklem hasarı, fonksiyonel bozukluk ve engellilik arttıkça elle kavrama fonksiyonlarının azaldığına dikkat çekmişlerdir (Dedeoğlu ve ark., 2013). Doğu ve ark. yaptığı çalışmada RA hastaları izometrik ve izotonik el egzersiz programlarına randomize edildi. 6 haftalık çalışmanın sonunda VAS, Duruöz El İndeksi, Dokuz delikli peg testi ve RAQoL skorları, başlangıca göre çalışmanın sonunda her iki

grupta önemli ölçüde iyileşti (izotonik için $p= 0.036$, $p= 0.002$; $p= 0.003$; izometrik için $p= 0,021$, $p= 0,002$, $p= 0,01$, sırasıyla) (Doğu ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da kurkumin alan hastalarda başlangıca göre 2.ay Duruöz El İndeksi puanlarındaki ortalama $11,03\pm13,13$ birimlik düşüş ($p=0,001$; $p<0,01$) ile 4.ay puanlarındaki ortalama $9,97\pm11,76$ birimlik düşüş anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hastalar kurkumin kullanmayı bıraksa bile el fonksiyonlarındaki iyileşme devam etmiştir. Kurkuminin el fonksiyonları üzerine etkisini hassas ve şiş eklem sayısını ve de VAS skorunu azaltması ile ilişkilendirdik.

Kurkumin ile MTX'in eş zamanlı kullanılabildiğini gösteren çalışmalar vardır. Kombine kullanım MTX'in karaciğer ve hematolojik toksisitesini azaltır (Banji ve ark., 2011; Moghadam ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da MTX tedavisi altındaki hastalar 2 ay kurkumin kullanmıştır. Kurkumin kullanımı hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bir bozulmaya neden olmamıştır. Hemogram değerlerinde bir düşüş gözlenmemiştir. Elektrolit imbalansı görülmemiştir. Ayrıca glukoz, total protein ve albümin değerlerinde normal sınırların dışında değişim görülmemiştir.

RA'da artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite bilinen bir gerçektir. Hastalarda kolesterol dengesizliği ve artmış kardiyovasküler risk vardır. Kurkuminin ateroskleroza önleyici ve miyokardiyal mikrosirkülasyonu destekleyici özelliği yapılan çalışmalarlar kanıtlanmıştır (Lin ve ark., 2015; Liu ve ark., 2019; Sáenz ve ark., 2018).

RA hastalarında hastalığın bizatihi kendisinin getirdiği ve kullanılan ilaçlara sekonder olarak artmış enfeksiyon riski mevcuttur. Yapılan in vitro ve hayvan deneylerinde kurkumin pnömoniye neden olan bakteriyel ajanlara karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır (Gunes ve ark., 2016; Han ve ark., 2018).

Obezite romatolojik hastalıklardaki inflamasyonu arttırmaktadır (Siemons ve ark., 2014). Kilo kontrolü hastalarda inflamasyonu azaltabilir. Kurkumin ile yapılmış çalışmaların metaanalizi göstermektedir ki hastaların kurkumin kullanımı obezitetlerini azaltmaktadır (Akbari ve ark., 2019; Hariri ve Haghighatdoost, 2018). RA hastalarının tedavisine kurkumin eklenmesi kilo kontrolünü sağlayacaktır. Ayrıca

artmış inflamasyonun azalmasına, eklem harabiyetinin önlenmesine yardımcı olacağı ön görülmektedir. Nitekim Pourhabibi-Zarandi ve ark. yaptığı çalışma bu veriyi destekler niteliktedir. Çalışmaya alınan 48 RA hastası 4 gruba ayrılmış, kurkumin grubuna 8 hafta boyunca günde 500 mg kurkumin kapsülü verilmiştir. Plasebo grubu ise aynı süre boyunca nişasta unu içeren kapsül içmiştir. Hastalar 8 hafta boyunca diyet ve fiziksel aktivitelerinde değişiklik yapmamıştır. Başlangıca göre kurkumin grubunda ESH ve CRP değerlerinde istatistiki olarak anlamlı azalma saptanmıştır. HOMA-IR ve trigliserid düzeyi plasebo grubunda başlangıca göre artmıştır. Müdahale sonunda kurkumin grubunda kilo ortalaması, bel çevresi ölçümü ve VKİ başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda bir değişiklik saptanmamıştır. Bildirilen bir yan etki gözlenmemiştir (Pourhabibi-Zarandi ve ark., 2022).

RA hastalarında periodantal hastalıklar normal popülasyona göre artmıştır. RA patogeneğinde *Porphyromonas gingivalis*'in sorumlu olabileceğine dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Mikuls ve ark., 2009; Mikuls ve ark., 2014). *Porphyromonas gingivalis*, PADI4 ekspresse edebilir ve memeli proteinlerinin sitrülasyonuna katılabilir. Böylece RA'nın patogeneğinde sorumlu olan anti-CCP oluşmasına neden olabilir (Wegner ve ark., 2010). Oral nano-kurkumin, gingivitisli ve hafif periodontitisli hastalarda inflamasyonun ve diş eti kanamasının azalmasını sağlayabilir (Malekzadeh ve ark., 2021).

RA'da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonunun sıklığı artmıştır. Bu hastalarda *H. pylori* eradikasyonu ile hastalığın gidişatında iyileşmeler görüldü (Radić, 2014). Yapılan hayvan çalışmasında *Curcuma longa*'dan elde edilen özütün, H2 histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ettiği, gastrik asit salgılanmasını inhibe ettiği saptanmıştır (Kim ve ark., 2005). Kurkumin glutasyon tükenmesi, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu önleyerek sıçan modelinde akut ülserde güçlü antiülser aktivite gösterdiği bulundu. MMP-9 aktivitesini azaltarak ve MMP-2 aktivitesini arttırarak mide ülserine karşı protektif etki sağlar (Swarnakar ve ark., 2005). Romatolojik hastalıklarda artmış stres yüküne bağlı mide yanması, ekşimesi vb. şikayetlerine kurkumin takviyesinin iyi geleceğini öngörüyoruz.

Erdoğan ve ark. yaptığı çalışmada 45 RA hastası ve 40 sağlıklı kontrol radyolojik bulgular ve mental fonksiyon açısından tetkik edildi. Değerlendirmenin sonunda uzun hastalık süresi (dolayısıyla uzun süreli inflamatuvar mediatörlere maruz kalmak), eklemlerdeki hasara benzer şekilde merkezi sinir sisteminde disfonksiyona yol açabildiği saptandı. Bilişsel disfonksiyonun, hastalık şiddeti ve eklem erozyonu ile ilişkili olduğu görüldü. Radyografik eklem hasarı, nöronal hasarın ve bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın boyutunu ön görebileceği ortaya kondu (Erdoğan ve ark., 2018). Amerika’da yapılmış bir toplum taramasında ise RA’lı hastalarda Alzheimer riski sağlıklı popülasyona göre artmış bulundu. RA’ya ek olarak koroner arter hastalığı, DM ve periferik vasküler hastalığı olanlar da Alzheimer riski daha yüksek olarak tespit edildi. Medikal tedavi altında olan hastalarda Alzheimer riski ise daha düşük saptandı (Chou ve ark., 2016). Kurkumin alanlarda Alzheimer riskini azaldığına yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur (Park ve Kim, 2002; Ringman ve ark., 2005).

RA tedavisi uzun ve maliyetli bir süreci içerir. Hastalarda remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin sağlanamaması ekonomik ve toplumsal yükleri beraberinde getirir. RA tedavi algoritmasında farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler kombine edilmelidir. RA hastalarında kurkumin takviyesi ağrı ve yorgunluğu azaltıp, eklem semptomlarını ve bulgularını iyileştirerek fonksiyonelliği artırır. Bizim çalışmamız hastaların ESH ve CRP değerlerini değiştirmese bile VAS skoru, hassas ve şiş eklem sayısı, uyku kalitesi, yorgunluk ve fonksiyonellik üzerine önemli katkılar sağlamıştır. RA hastalarında el fonksiyonlarının iyileşmesi hastaların iş ve ev yaşamındaki verimliliğini artırır. Yiyecek hazırlamaktaki zorlukların üstesinden gelmeyi sağlar. Böylece hastaların diyetlerindeki çeşitlilik iyi yönde artabilir. İş yaşamındaki verimliliğin artması hastaların ekonomik durumlarının düzelmesine, iş kayıplarına ve yetersizlik hissine bağlı depresyonun azalmasına katkı sunar. Depresyon şiddeti azaldıkça uyku kalitesinin artması ve yorgun hissetme şikayeti azalması beraberinde gelir. Ayrıca ellerini rahatça kullanabilen hastaların başkalarına olan bağımlılığı azalır. Fonksiyonelliği artan hastaların HAQ Skorları ve Duruöz El İndekslerinde düşüşler yaşanabilir. Hastaların uyku kalitesini iyileştirerek hastalara dinamik bir hal sağlar. VAS skoru RAQoL gibi klinik aktivite parametrelerinde iyileşmeler

görülebılır. Kurkumin kullanımı direkt ve dolaylı etkiler sayesinde hastalığın klinik semptomlarında ve aktivite parametrelerinde remisyona katkıda bulunabilir.

Medikal tedavinin yanına kurkumin takviyesi eklenmesi hastaların remisyona ulaşmasında faydalı görünmektedir.



6. KAYNAKLAR

Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2003;23(1):27-36.

Agarwal V, Singh R, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, Goel D, Pal L. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(7):841-844.

Ahmed SA, Dauphinee M, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol.* 1985;134(1):204-210.

Akbari M, Lankarani KB, Tabrizi R, Ghayour-Mobarhan M, Peymani P, Ferns G, Ghaderi A, Asemi Z. The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2019;10:649.

Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2018;78(7):761-772.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, 3rd Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.

Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2017;7915340.

Amalraj A, Varma K, Jacob J, Divya C, Kunnumakkara AB, Stohs SJ, Gopi S. A novel highly bioavailable curcumin formulation improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-dose, three-arm, and parallel-group study. *J Med Food.* 2017;20(10):1022-1030.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Thomas A, Medsger Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;31(3):315-324.

- Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):108-116.
- Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano P. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):197-209.
- Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. *Ann Rheum Dis*. 1974;33(1):20-24.
- Baecklund E, Sundström C, Ekbom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, Klareskog L. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1543-1550.
- Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Prac Res Clin Rheumatol*. 2004;18(5):631-645.
- Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs*. 2004;18(2):121-139.
- Banji D, Pinnapureddy J, Banji OJ, Kumar AR, Reddy KN. Evaluation of the concomitant use of methotrexate and curcumin on Freund's complete adjuvant-induced arthritis and hematological indices in rats. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(5):546.
- Barclay LRC, Vinqvist MR, Mukai K, Goto H, Hashimoto Y, Tokunaga A, Uno H. On the antioxidant mechanism of curcumin: classical methods are needed to determine antioxidant mechanism and activity. *Org Lett*. 2000;2(18):2841-2843.
- Bathon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG. Inflammatory central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1989;258-266.
- Baylan S, Paik S, Barnert A, Ko K, Yu J, Persellin R. Prevalence of the tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil*. 1981;20(3):148-150.
- Beckhauser AP, Vallin L, Burkievcz CJ, Perreto S, Silva MB, Skare TL. Valvular involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(1):52-56.
- Briskey, D, Roche G, Rao A. The Effect of a Dispersible Curcumin (HydroCurc®) Compared to a Placebo for Reducing Joint Pain in an Adult Population—a randomised, double-blind study. *Complement Med Res*. 2022.
- Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun*. 2012;39(3):222-228.
- Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. *Arch Intern M*. 1969;124(6):714-719.

- Brazeau-Lamontagne L, Charlin B, Levesque RY, Lussier A. Cricoarytenoiditis: CT assessment in rheumatoid arthritis. *Radiology*. 1986;158(2):463-466.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3537-3545.
- Brisslert M, Rehnberg M, Bokarewa MI. Epstein–Barr virus infection transforms CD 25+ B cells into antibody-secreting cells in rheumatoid arthritis patients. *Immunology*. 2013; 140(4):421-429.
- Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;206(6):533-540.
- Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg Am*. 1988;13(5):704-708.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (Summacta study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69-74.
- Bustamante MF, Agustín-Perez M, Cedola F, Coras R, Narasimhan R, Golshan S, Guma M. Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020;17:100524.
- Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):175-184.
- Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953;8(1):29-37.
- Carlioni A, Piciocchi S, Giannakakis K, Nori G, Zobel BB, Poletti V. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thorac Imaging*. 2008;23(1):57-59.
- Chan MMY. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. *Biochem Pharmacol*. 1995;49(11):1551-1556.
- Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res*. 2012;26(11):1719-1725.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci*. 2004;44-53.

- Chen A, Xu J, Johnson A. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. *Oncogene*. 2006;25(2):278-287.
- Cheng A, Hsu C, Lin J, Hsu M, Ho Y, Shen T, Ko J, Lin J, Lin B, Wu M. Phase 1 Clinical Trial of Curcumin, a Chemopreventive Agent. Patients with High-risk of Pre-malignant Lesions. *Anticancer Res*. 2001;21:2895-2001
- Chou RC, Kane M, Ghimire S, Gautam S, Gui J. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS drugs*. 2016;30(11):1111-1120.
- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010;5(4):286.
- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010;5(4):286-291.
- Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya JM, Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur J Med*. 1993;2(3):153-156.
- Cranney A, Goldstein R, Pham B, Newkirk MM, Karsh J. A measure of limited joint motion and deformity correlates with HLA-DRB1 and DQB1 alleles in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(11):703-708.
- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, Davis JM, Hunder GG, Thernau TM, Gabriel SE. The Lifetime Risk of Adult-Onset Rheumatoid Arthritis and Other Inflammatory Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(3):633-639.
- Daha NA, Kurreeman FA, Marques RB, Stoeken-Rijsbergen G, Verduijn W, Huizinga TW, Toes RE. Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1255-1260.
- Daïen C, Czernichow S, Letarouilly JG, Nguyen Y, Sanchez P, Sigaux J, Beauvais C, Desouches S, Le Puillandre R, Rigalleau V. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105319.
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24.
- Dcodhar SD, Sethi R, Srimal R. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res*. 2013;138(1):632-634.
- De Jong Z, Van der Heijde D, McKenna S, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol*. 1997;36(8):878-883.

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;31(1):3-18.

Dedeoğlu M, Gafuroğlu Ü, Yılmaz Ö, Bodur H. The relationship between hand grip and pinch strengths and disease activity, articular damage, pain, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Rheumatol*. 2013;28(2):69-77.

Demirel A, Kırnap M. Romatoid Artrit Tedavisinde Geleneksel Ve Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;19(1):74-84.

DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):561-571.

DeSalvo JC, Skiba MB, Howe CL, Haiber KE, Funk JL. Natural product dietary supplement use by individuals with rheumatoid arthritis: A scoping review. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):787-797.

Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001.

Dogu B, Sirzai H, Yilmaz F, Polat B, Kuran B. Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(10):2625-2630.

Dorai T, Dutcher JP, Dempster DW, Wiernik PH. Therapeutic potential of curcumin in prostate cancer-IV: Interference with the osteomimetic properties of hormone refractory C4-2B prostate cancer cells. *Prostate*. 2004;60(1):1-17.

Doube A, Clarke A. Symptomatic manubriosternal joint involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(6):516-517.

Drosos AA, Psychos D, Andonopoulos AP, Stefanaki-Nikou S, Tsianos EB, Moutsopoulos HM. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. A two year prospective follow-up. *Clin Rheumatol*. 1990;9(3):333-341.

Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilis J, Goetz J, Dutoit V, Fauchais AL, Hachulla E, Flipo RM, Prin L. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):415-419.

Duruoz MT, Poiraudau S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, Revel M. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol*. 1996;23:1167-1172.

Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):295-302.

Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581.

- Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, Askling J. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):963-970.
- England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Cur Opin in Rheumat.* 2020;32(3):255-263.
- Erdoğan DG, Sağ S, Sağ MS, Tekeoğlu İ, Kamanlı A, Nas K. Romatoid Artrit Bilişsel Bozukluğun Değerlendirilmesi: Eklem Yıkımı Ve Hastalık Aktivitesinin Belirleyici Değeri. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2018;19(3):86-92
- Fang HY, Lin TS, Lin JP, Wu Y, Chow KC, Wang LS. Cyclooxygenase-2 in human non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(2):171-177.
- Feist E, Pleyer U. Diseases of the outer eye in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2010;69(5):403-410.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14(1):397-440.
- Fielder A, Graham E, Jones S, Silman A, Tullo A. Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye (Lond).* 1998;12(6):907-909.
- Fox R. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1998;53:20-26.
- Frampton JE. SB5: an adalimumab biosimilar. *BioDrugs.* 2018;32(5):507-510.
- Franceschi F, Feregalli B, Togni S, Cornelli U, Giacomelli L, Eggenhoffner R, Belcaro G. A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva (R)) preserves muscular mass in healthy aging subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):762-766.
- Fransen J, Van Riel P. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5):93-99.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145.
- Fuller B, Dijk S, Butler P, Hoang V, Davidson B. Pro-inflammatory agents accumulate during donor liver cold preservation: a study on increased adhesion molecule expression and abrogation by curcumin in cultured endothelial cells. *Cryobiology.* 2003;46(3):284-288.
- Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):365.
- Gaffney K, Scott D. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37(8):824-836.

- Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int.* 2011;31(6):769-772.
- Gediz F. Romatolojik Hastalıklarda Hematolojik Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics.* 2016;9(2):64-72.
- Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):27-31.
- Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010;2(2):137-147.
- Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):231-238.
- Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27:18-24.
- 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;30(11):1205-1213.
- Gregersen PK, Batliwalla F. PTPN22 and rheumatoid arthritis: gratifying replication. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1952-1955.
- Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir-Yatkin D, Uzun H, Gurel A, Aydin S. Effects of curcumin on tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. *J Vet Med Physiol Pathol Clin Med.* 2006;53(1):49-54.
- Gunes H, Gulen D, Mutlu R, Gumus A, Tas T, Topkaya AE. Antibacterial effects of curcumin: an in vitro minimum inhibitory concentration study. *Toxicol Ind Health.* 2016;32(2):246-250.
- Gupta B, Ghosh B. Curcuma longa inhibits TNF- α induced expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(11):745-757.
- Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, Marmé D, Salimath BP. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;297(4):934-942.
- Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-Kautiainen M, Sokka T. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):59-63.

Han S, Xu J, Guo X, Huang M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(1):84-93.

Hariri M, Haghighatdoost F. Effect of curcumin on anthropometric measures: a systematic review on randomized clinical trials. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(3):215-222.

Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am*. 1975;57(7):930-934.

Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):240-252.

Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415-423.

Hemmati AA, Rajaei E, Houshmand G, Fakhroddin M, Dargahi-MalAmir M, Hesam S, Maram N. Study the effects of anti-inflammatory curcumin capsules containing three plants (ginger, curcumin and black pepper) in patients with active rheumatoid arthritis. *IIOAB J*. 2016;7(Suppl 5):389-392.

Hidaka H, Ishiko T, Furuhashi T, Kamohara H, Suzuki S, Miyazaki M, Ikeda O, Mita S, Setoguchi T, Ogawa M. Curcumin inhibits interleukin 8 production and enhances interleukin 8 receptor expression on the cell surface: impact on human pancreatic carcinoma cell growth by autocrine regulation. *Cancer*. 2002;95(6):1206-1214.

Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JA, Esselens G, Guillemin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovinsky J, Russell A, Saag KG, Svensson B, Westhovens R, Zeidler H, Bijlsma JW. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-1567.

Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, Lee MJ, Yang CS. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related β -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A₂, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1671-1679.

Hong RL, Spohn WH, Hung MC. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185neu and also depletes p185neu. *Clin Cancer Res*. 1999;5(7):1884-1891.

Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. *Exp Med Biol*. 2007;471-480.

Huang MT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res.* 1991;51(3):813-819.

Jacob J, Amalraj A, Raj KJ, Divya C, Kunnumakkara AB, Gopi S. A novel bioavailable hydrogenated curcuminoids formulation (CuroWhite™) improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients-A randomized, double blind and placebo controlled study. *J Tradit Complement Med.* 2019;9(4):346-352.

Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2074-2076.

Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(8):1691-1695.

Javadi M, Khadem Haghighian H, Goodarzy S, Abbasi M, Nassiri-Asl M. Effect of curcumin nanomicelle on the clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(10):1857-1862.

Jeyakodi S, Nai A, Divya K, Chandradhara P, Rani M. Safety and Efficacy of Biosolve Curcumin™ in Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study. *Am J Phytomed Clin Ther.* 2021;9(2):5.

Jurrmann N, Brigelius-Flohé R, Böhl GF. Curcumin Blocks Interleukin-1 (IL-1) Signaling by Inhibiting the Recruitment of the IL-1 Receptor–Associated Kinase IRAK in Murine Thymoma EL-4 Cells. *J Nutr.* 2005;135(8):1859-1864.

Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L, Group ES. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):508-511.

Kato T, Hoshi Ki, Sekijima Y, Matsuda M, Hashimoto T, Otani M, Suzuki A, Ikeda Si. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2003;22(6):475-480.

Khoor A, Colby TV. Amyloidosis of the Lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(2):247-254.

Kim DC, Kim SH, Choi BH, Baek NI, Kim D, Kim MJ, Kim KT. Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(12):2220-2224.

Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012;45(4):221-226.

- Kim JH, Xu C, Keum YS, Reddy B, Conney A, Kong ANT. Inhibition of EGFR signaling in human prostate cancer PC-3 cells by combination treatment with β -phenylethyl isothiocyanate and curcumin. *Carcinogenesis*. 2006;27(3):475-482.
- Kotlarz A, Tukaj S, Krzewski K, Brycka E, Lipinska B. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18(5):653-659.
- Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer WR, Sundy JS, St Clair EW, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1829-1837.
- Kroot EJJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, Swinkels H, Van Den Hoogen FH, Van't Hof M, Van De Putte LB, Van Rijswijk MH, Van Venrooij WJ, Van Riel PL. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1831-1835.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-1123.
- Kurtoglu C, Kurkcu M, Sertdemir Y, Ozbek S, Gürbüz CC. Temporomandibular disorders in patients with rheumatoid arthritis: A clinical study. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(6):715-720.
- Kutlay S, Küçükdeveci AA, Gönül D, Tennant A. Adaptation and validation of the Turkish version of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Scale. *Rheumatol Int*. 2003;23(1):21-26.
- Labban L. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Int J Pharm Biomed Sci*. 2014;5(1):17-23.
- Lanchbury JS, Jaeger EE, Sansom DM, Hall MA, Wordsworth P, Stedeford J, Bell JI, Panayi GS. Strong primary selection for the Dw4 subtype of DR4 accounts for the HLA-DQw7 association with Felty's syndrome. *Hum Immunol*. 1991;32(1):56-64.
- Lane SK, Gravel Jr JW. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician*. 2002;65(6):1073.
- Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol*. 2004;113(3):224-230.
- Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6(1):1-4.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-911.
- Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):870-874.

Lee J, Im YH, Jung HH, Kim JH, Park JO, Kim K, Kim WS, Ahn JS, Jung CW, Park YS. Curcumin inhibits interferon- α induced NF- κ B and COX-2 in human A549 non-small cell lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(2):313-318.

Lin XL, Liu MH, Hu HJ, Feng Hr, Fan XJ, Zou Ww, Pan Yq, Hu Xm, Wang Z. Curcumin enhanced cholesterol efflux by upregulating ABCA1 expression through AMPK-SIRT1-LXR α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells. *DNA Cell Biol*. 2015;34(9):561-572.

Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):196-201.

Lindqvist J, Alfredsson L, Klareskog L, Lampa J, Westerlind H. Unmet Needs in Rheumatoid Arthritis: A Subgroup of Patients With High Levels of Pain, Fatigue, and Psychosocial Distress 3 Years After Diagnosis. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(6):492-502

Linn-Rasker SP, van der Helm-Van Mil AH, Van Gaalen FA, Kloppenburg M, De Vries RR, le Cessie S, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):366-371.

Liu Y, Liu Y, Huang X, Zhang J, Yang L. Protective effects and mechanism of curcumin on myocardial injury induced by coronary microembolization. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5695-5703.

Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional radiology in rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:917-941

Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):243-255.

Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti–citrullinated protein antibody–positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1597-1603.

Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol*. 2002;12(2):148-154.

Makuch S, Więcek K, Woźniak M. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effect of Curcumin on Immune Cell Populations, Cytokines, and In Vivo Models of Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(4):309.

Malekzadeh M, Kia SJ, Mashaei L, Moosavi MS. Oral nano-curcumin on gingival inflammation in patients with gingivitis and mild periodontitis. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):78-84.

Marcason W. What is the anti-inflammatory diet?. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(11):1780-1780.

Markham A, Lamb HM. Infliximab. *Drugs.* 2000;59(6):1341-1359.

Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, Esdaile JM, Anis AH. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med.* 2005;60(7):1571-1582.

Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index. *J Behav Med.* 2006;29(3):223-227.

Masuko K. A potential benefit of “balanced diet” for rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:141.

McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs.* 2014;28(3):313-321.

Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheum.* 2009;27(7):56.

Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(1):38-42.

Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66(5):1090-1100.

Milicic A, Lee D, Brown MA, Darke C, Wordsworth BP. HLA-DR/DQ haplotype in rheumatoid arthritis: novel allelic associations in UK Caucasians. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1821-1826.

Moghadam AR, Tutunchi S, Namvaran-Abbas-Abad A, Yazdi M, Bonyadi F, Mohajeri D, Mazani M, Marzban H, Łos MJ, Ghavami S. Pre-administration of turmeric prevents methotrexate-induced liver toxicity and oxidative stress. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1):1-13.

Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, Raizman MB, Fini ME. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J Biol Chem.* 2000;275(14):10405-10412.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-486.

Moreland L, Bate G, Kirkpatrick P. Abatacept. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(3):185–186

Mowat AG. Hematologic abnormalities in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1972;1(3):195-219.

Mulcahy B, Waldron-Lynch F, McDermott M, Adams C, Amos C, Zhu D, Ward R, Clegg D, Shanahan F, Molloy M. Genetic variability in the tumor necrosis factor-lymphotoxin region influences susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 1996;59(3):676.

Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int.* 2008;28(10):951.

Newton JL, Harney SM, Wordsworth BP, Brown MA. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2004;5(3):151-157.

Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):1015-1020.

Nicassio PM, Ormseth SR, Kay M, Custodio M, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain.* 2012;153(1):107-112.

Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):60-67.

Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara M, Kuntz KM. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.

Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):365-383.

Œwierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep.* 2006;58(4):473-492.

Oldfield V, Plosker GL. Golimumab. *BioDrugs.* 2009;23(2):125-135.

Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab. *Drugs.* 2009;69(5):609-632.

Ørnbjerg LM, Østergaard M. Assessment of structural damage progression in established rheumatoid arthritis by conventional radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(5):101481.

Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409-415.

Owlia MB. Clinical spectrum of connective tissue disorders. *J Indian Acad Clin Med*. 2006;7(3):217-224.

Ozdemir PG, Boysan M, Selvi Y, Yildirim A, Yilmaz E. Psychometric properties of the Turkish version of the Sleep Hygiene Index in clinical and non-clinical samples. *Compr Psychiatry*. 2015;59:135-140.

Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2010;71(3):134-145.

Park C, Moon DO, Choi IW, Choi BT, Nam TJ, Rhu CH, Kwon TK, Lee WH, Kim GY, Choi YH. Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E2 production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med*. 2007;20(3):365-372.

Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(Suppl 1):4-10.

Park SY, Kim DS. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease. *J Nat Prod*. 2002;65(9):1227-1231.

Pikwer M, Bergström U, Nilsson J-Å, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):526-30.

Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139(3):234-235.

Pleyer U, Bergmann L, Krause A, Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1996;208(2):73-81.

Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825-1849.

Pope RM, Shahrara S. Possible roles of IL-12-family cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):252.

Pourhabibi-Zarandi F, Rafrat M, Zayeni H, Asghari-Jafarabadi M, Ebrahimi AA. Effects of curcumin supplementation on metabolic parameters, inflammatory factors and obesity values in women with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2022;36(4):1797-1806.

Radić M. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12839.

Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1439-1452.

Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, Van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741-2749.

Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, Naides SJ. Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1582-1586.

Real de Asua D, Costa R, Galvan JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014;6:369-377.

Restrepo JF, del Rincon I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1529-1536.

Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(2):131-136.

Rodríguez-Henríquez P, Solano C, Peña A, León-Hernández S, Hernández-Díaz C, Gutiérrez M, Pineda C. Sternoclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: clinical and ultrasound findings of a neglected joint. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1177-1182.

Sáenz J, Alba G, Reyes-Quiroz ME, Geniz I, Jiménez J, Sobrino F, Santa-María C. Curcumin enhances LXR α in an AMP-activated protein kinase-dependent manner in human macrophages. *J Nutr Biochem*. 2018;54:48-56.

Sagdeo P, Gattimallanahali Y, Kakade G, Canchi B. Rheumatoid lung nodule. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.

Sakai F, Noma S, Kurihara Y, Yamada H, Azuma A, Kudoh S, Ichikawa Y. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod Rheumatol*. 2005;15(3):173-179.

Sandberg M E, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, Saevarsdottir S. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2029-2033.

Sariyildiz MA, Batmaz I, Bozkurt M, Bez Y, Cetincakmak MG, Yazmalar L, Ucar D, Celepkolu T. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *J Clin Med Res*. 2014;6(1):44.

- Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):437-449.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108.
- Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, Ristic GG, Radovanovic G, Seferovic D, Maisch B, Matucci-Cerinic M. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 (Suppl 4):iv39-42.
- Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF- κ B activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(5):700-713.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64:353-356.
- Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, Van Riel PL, Glas CA, Van De Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1-7.
- Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, Arriola E, Nishimura P, Kawano M, Holt CD. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1178-1197.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, De Wit M, Dougados M. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637.
- Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):59-63.
- Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(3):513-537.
- Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1148-1157.
- Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L, Group ES. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1072-1076.
- Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrason*. 2017;17(68):5.
- Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M. Functional haplotypes of PADI4,

encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34(4):395-402.

Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV. Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Biol Chem.* 2005;280(10):9409-9415.

Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1638-1642.

Tayyem RF, Heath DD, Al-Delaimy WK, Rock CL. Curcumin content of turmeric and curry powders. *Nutr Cancer.* 2006;55(2):126-131.

Thammasri K, Rauhamäki S, Wang L, Filippou A, Kivovich V, Marjomäki V, Naides SJ, Gilbert L. Human parvovirus B19 induced apoptotic bodies contain altered self-antigens that are phagocytosed by antigen presenting cells. *PLoS One.* 2013;8(6).

Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Murad S, Bengtsson C, Group MS. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):997-1002.

Top C, Terekeci H. Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008;28(3):387-398.

Tourin O, De La Torre Carazo S, Smith DR, Fischer A. Pulmonary vasculitis as the first manifestation of rheumatoid arthritis. *Respir Med Case.* 2013;8:40-42.

Tracey G. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Prescriber.* 2017;28(6):13-18.

Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, Kurtaiş Y, Kutlay Ş, Bütün B, Yalçın P, Akarırnak Ü, Altan L, Ardiç F, Ardiçoğlu F, Altay Z, Cantürk F, Cerrahoğlu L, Çevik R, Demir H, Durmaz B, Dursun N, Duruöz T, Erdoğan C, Evcik D, Gürsoy S, Hizmetli S, Kaptanoğlu E, Kayhan Ö, Kırnap M, Kokino S, Kozanoğlu E, Kuran B, Nas K, Öncel S, Sindel D, Orkun S, Sarpel T, Savaş S, Şendur ÖF, Şenel K, Uğurlu H, Uzunca K, Tekeoğlu İ, Guillemain F. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: A nationwide study. *Arch Rheumatol.* 2018;33(2):128.

Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):70-75.

Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis--relation with the duration of the disease. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):410-412.

Union A, Meheus L, Humbel RL, Conrad K, Steiner G, Moereels H, Pottel H, Serre G, De Keyser F. Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1185-1195.

Urisman A, Jones KD. Pulmonary pathology in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(2):201-212.

Vahtovuo J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1500-1505.

Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van Den Hoogen FH, Van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 2002;4(2):87-93.

Van Campen CLM, Riepma K, Visser FC. The effect of curcumin on patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An open label study. *Int J Clin Med.* 2018;9(05):356.

Van Der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov I, Schrijver IA, Schouls LM, Hazenberg MP, Breedveld FC, Tak PP. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):593-598.

Van Rijthoven A, Dijkmans B, Hermans J, Montnor-Beckers Z, Jacobs P, Cats A. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(9):726-731.

Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman IE, De Rycke L, Veys EM, De Keyser F. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmun Rev.* 2005;4(7):468-474.

Varma K, Amalraj A, Divya C, Gopi S. The Efficacy of the Novel Bioavailable Curcumin (Cureit) in the Management of Sarcopenia in Healthy Elderly Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study. *J Med Food.* 2021;24(1):40-49.

Vincenti MP, Clark IM, Brinckerhoff CE. Using inhibitors of metalloproteinases to treat arthritis. Easier said than done? *Arthritis Rheum.* 1994;37(8):1115-1126.

Wang Q, Ye C, Sun S, Li R, Shi X, Wang S, Zeng X, Kuang N, Liu Y, Shi Q. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. *Int Immunopharmacol.* 2019;72:292-300.

Watts RA. Eosinophilia and musculoskeletal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):57-61.

Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas*

gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-2672.

Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):728-739.

Weyand C. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(suppl_1):3-8.

Wisłowska M. Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Przegl Lek.* 1996;53(10):755-760.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Brushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-108.

Xu Y, Pindolia K, Janakiraman N, Noth C, Chapman R, Gautam S. Curcumin, a compound with anti-inflammatory and anti-oxidant properties, down-regulates chemokine expression in bone marrow stromal cells. *Exp Hematol.* 1997;25(5):413-422.

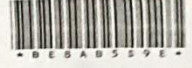
Yan Z, Lambert NC, Stensen M, Adams KM, Guthrie KA, Nelson JL. Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2069-2073

Ziff, M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum.* 1990;33(6):761-767.

7. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/10/2019-E.12313





**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı**

Sayı :71522473/050.01.04/84
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim

İlgi : 18.09.2019 tarihli 264 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Diyet ve Gıda Katkı Maddesi Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Klinik Aktivitenin Takibi ve Diğer Gruplarla Karşılaştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.

Evrakı Doğrulamak için : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE8AB559E>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Merve	Soyadı	Baykul
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi		2014
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1	Gebze Fatih Devlet Hastanesi		2014-2014
2	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Asistanı		2015-2015
3	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Asistanı		2015-2016

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	orta	zayıf