

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM ADEZYON MOLEKÜLLERİ
(ICAM-1, VCAM-1, E- SELEKTİN, PECAM-1) DÜZEYLERİ İLE SABAH
TUTUKLULUĞU VE EL FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. RECEP AKTAŞ

BOLU, AĞUSTOS - 2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM ADEZYON MOLEKÜLLERİ
(ICAM-1, VCAM-1, E- SELEKTİN, PECAM-1) DÜZEYLERİ İLE SABAH
TUTUKLULUĞU VE EL FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. RECEP AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi MURAT TAŞÇI

BOLU, AĞUSTOS - 2024

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım

Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 310 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

RECEP AKTAŞ

KABUL VE ONAY SAYFASI

Arş.Gör. Dr. Recep AKTAŞ tarafından hazırlanan “**Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Serum Adezyon Molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E- Selektin, PECAM-1) Düzeyleri ile Sabah Tutukluluğu ve El Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir.

12/08/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI

.....

Üye
Doç.Dr. Müjgan GÜRLER

.....

Üye
Doç.Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, insanlığını ve hekimliğini örnek aldığım sevgili ve saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞCI'ya,

Eğitimime bulundukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu DUMAN, Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL hocalarıma, Biyokimyasal testlerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e,

Biyokimyasal testlerin çalışılması ve ölçümünde bir bilim adamı inceliğinde olan, yol gösteren, en az hekimliği kadar insanlığı da üst düzey olan Dr. Mehmet Alp SERT'e,

Sağladıkları maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurul başkanı ve üyelerine,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta Uzm.Dr. Mesut ATEŞ ve Uzm.Dr. Elif Bulut YILMAZ olmak üzere değerli uzman ablalarım ve abilerime,

Her zaman yanımda olan, kendimi güçlü hissettiren, en büyük destekçilerim başta annem olmak üzere sevgili aileme,

Bugünleri görmesini çok istediğim, ömrünün son gününe kadar elini üzerimde hissettiğim, yüzünü hep gülümserken hatırladığım merhum babama,

Araştırma ve yazım sürecinde her zaman yanımda olan, bütün stresimle baş eden ve yüzümü her daim gülümseten Dr. Yasemin ÖZTÜRK'e,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ETİK BEYAN.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 ROMATOİD ARTRİT	5
2.1.1 Tanım.....	5
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etiyoloji	6
2.1.4 Patogenez.....	10
2.1.5 Klinik bulgular.....	12
2.1.6 Laboratuvar bulguları	21
2.1.7 Radyolojik bulgular	25
2.1.8 Tanı	26
2.1.9 Ayırıcı tanı ve klinik seyir	28
2.1.10 Tedavi.....	35
2.2 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ (HAM)	46
2.2.1 Selektinler	47
2.2.2 İntegrinler	48
2.2.3 İmmünoglobulin Süpergen Ailesi (IGSF)	48
2.2.4 Kadherinler	49
2.3 ROMATOİD ARTRİTTE SERUM ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN ROLÜ VE ENDOTELYAL ADEZYON MEKANİZMALARI	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE TASARIMI	52
3.2 KULLANILAN ARAÇLAR	53
3.2.1 Romatoid artrit takip formu	53
3.2.2 Vizüel Analog Skala (VAS)	54
3.2.3 Hastalık Aktivite Skoru 28-CRP (DAS 28-CRP).....	54
3.2.4 Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ).....	54
3.2.5 Kısa Form-36 (Short Form-36).....	54
3.2.6 ABILHAND RA El Fonksiyon Anketi.....	55
3.2.7 Modifiye Sharp Heijde Skoru (MSHS)	55

3.3 KAN ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ VE SAKLANMASI.....	55
3.3.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızının Çalışılması.....	56
3.3.2 Biyokimya tetkiklerinin Çalışılması ve Yöntemleri	56
3.4 ELISA ANALİZİ.....	56
3.5 GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	58
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	58
4. BULGULAR	59
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI	59
4.2 ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	60
4.3 ÇALIŞMA GRUPLARININ YAŞ, KİLO VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	62
4.4 SERUM HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	63
4.5 SABAH TUTUKLUĞU SÜRESİNİN VE SABAH TUTUKLUĞUNUN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	71
4.6 EL FONKSİYONLARI VE MSHS SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	78
4.7 HASTALIK SÜRESİ, AKTİVİTESİ VE SEROLOJİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	80
4.8 GRUPLAR ARASINDA AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	83
4.9 ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	83
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR.....	97
8. EKLER	116

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Hücre adezyon moleküllerinin etki mekanizması.....	51
Şekil 2. ELISA yöntemi.....	58
Şekil 3. Hücre adezyon molekülü düzeylerinin RA tanısını öngörmedeki rolü.....	65



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	27
Tablo 2. ACR/EULAR, Romatoid artritte remisyon kriterleri	30
Tablo 3. DAS-28, hastalık aktivite değerlendirmesi	33
Tablo 4. Hücre adezyon molekülleri ve ligandları	46
Tablo 5. Çalışma gruplarının dağılımı	59
Tablo 6. Hasta grubunun hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması	59
Tablo 7. Çalışma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması	61
Tablo 8. Çalışma gruplarının boy, yaş ve VKİ açısından değerlendirilmesi	62
Tablo 9. Çalışma gruplarının hücre adezyon molekülleri düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 10. Hücre adezyon molekülleri düzeylerinin RA tanısını öngörmedeki rolü	64
Tablo 11. Hasta gruplarının hücre adezyon molekülleri düzeylerinin karşılaştırılması	66
Tablo 12. Hasta grubu serolojisinin hücre adezyon molekülleri düzeyleri ile karşılaştırılması	67
Tablo 13. Hücre adezyon molekülleri düzeylerinin korelasyon analizleri	67
Tablo 14. Hücre adezyon molekülü düzeylerinin akut faz proteinleri ile ilişkilerinin incelenmesi	68
Tablo 15. Hücre adezyon moleküllerinin sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti ile ilişkilerinin incelenmesi	69
Tablo 16. Hücre adezyon moleküllerinin ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ile ilişkilerinin incelenmesi	69
Tablo 17. Hücre adezyon moleküllerinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ikili ilişkilerinin değerlendirilmesi	70
Tablo 18. Sabah tutukluğu süresinin hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ölçekleri ile karşılaştırılması.....	72
Tablo 19. Sabah tutukluğu süresinin serum HAM düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi	73

Tablo 20. Sabah tutukluğu süresinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ilişkisinin değerlendirilmesi	74
Tablo 21. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinin ile ilişkisinin değerlendirilmesi	75
Tablo 22. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ilişkisinin değerlendirilmesi	76
Tablo 23. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin klinik ve akut faz proteinleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi	77
Tablo 24. El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının hastalık aktivitesine göre değerlendirilmesi	78
Tablo 25. El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının serolojiye göre değerlendirmesi	79
Tablo 26: El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının hastalık süresine göre değerlendirilmesi	79
Tablo 27. Hastalık süresinin, hassas eklem sayısının, şiş eklem sayısının değerlendirilmesi	81
Tablo 28. VAS ağrı puanı, HAQ skoru ve SF-36 değerlendirilmesi	81
Tablo 29. RA tanılı hastaların serolojisine göre değerlendirilmesi	82
Tablo 30. Çalışmaya dahil edilen grupların biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	83
Tablo 31. Hasta grubunun ilaç kullanımının değerlendirilmesi.....	84

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACR: American College of Rheumatology

ACPA: Anti-Sitrülinlenmiş Protein Antikorları

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-CCP: Anti-Siklik Sitrüline Peptid

AST: Aspartat aminotransferaz

AZA: Azatiyopürin

bDMARD: biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

BT: Bilgisayarlı tomografi

BP: Beden ağrısı

CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi

COX: Siklooksijenaz

CRP: C- Reaktif Protein

csDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4

DAS: Hastalık aktivite skoru

DIF: Distal interfalangeal

DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

EHA: Eklem hareket açıklığı

ELAM: Endotel-lenfosit adezyon molekülü

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: The European League Against Rheumatism

GlyCAM: Glikozilasyon bağımlı hücre adezyon molekülü

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GGT: Gamaglutamil transferaz

GH: Genel sağlık algısı

GM-CSF: Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

HCQ: Hidroksiklorokin

HAM: Hücre adezyon molekülleri

HES: Hassas eklem sayısı

HLA: Human Leukocyte Antigen

HRT: Hormon replasman tedavisi

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1

Ig: Immünoglobulin

IGSF: Immünoglobulin süpergen ailesi

IL: Interleukin

IFN-alfa: İnterferon alfa

IFN-gama: İnterferon gama

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

JAK: Janus Kinase

JAM: Bağlantısal adezyon molekülü

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KMK: Karpometakarpal

LEF: Leflunomid

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler

LFA: Lenfosit fonksiyonla ilişkilendirilmiş antijen

MKF: Metakarpofalangeal

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru

MAdCAM: Mukozal adhesin hücre adezyon molekülü

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

MH: Ruhsal sağlık

MTF: Metatarsofalangeal

MTX: Metotreksat

NK: Doğal öldürücü

NSAİİ: Nonsteroid antiİnflamatuvar ilaçlar

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

OA: Osteoartrit

PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

PF: Fiziksel fonksiyon

PGA: Hasta global değerlendirme

PIF: Proksimal interphalangeal

PML: Polimorf nüveli lökosit

PPD: Pürified Protein Derivative

pSS: Primer Sjögren Sendromu

PTPN22: Protein tirozin fosfataz N22

RA: Romatoid artrit

RA-ILD: Romatoid artrit ile ilişkili akciğer hastalığı

RAI: Ritchie Eklem İndeksi

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RE: Emosyonel rol güçlüğü

ReA: Reaktif artrit

RF: Romatoid Faktör

RP: Fiziksel rol güçlüğü

RTX: Rituksimab

SDAI: Basit Hastalık Aktivite İndeksi

SF: Sosyal işlevsellik

SF-36: Kısa Form-36

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

ST: Sabah tutukluğu

ŞES: Şiş eklem sayısı

Th: T helper

tsDMARD: Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör alfa

TSH: Tiroid stimule edici hormon

VAS: Vizüel Analog Skala

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

VLA: Son derece geç antijen

VT: Vitalite

WBC: Beyaz kan hücre sayısı

UIP: Olağan interstisyel pnömoni

USG: Ultrasonografi

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM ADEZYON MOLEKÜLLERİ (ICAM-1, VCAM-1, E- SELEKTİN, PECAM-1) DÜZEYLERİ İLE SABAH TUTUKLULUĞU VE EL FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RECEP AKTAŞ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR.ÜYESİ MURAT TAŞÇI)

BOLU, AĞUSTOS - 2024

XVII + 122

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit (RA), öncelikle eklem tutulumuyla karakterize olan ve diartrodial sinoviyal eklemlerin harabiyetine ol açan otoimmün bir hastalıktır. Sabah tutukluğu, el fonksiyonlarında bozulma ve deformiteler hastaların günlük yaşamında ciddi kısıtlılıklara yol açar. Hücre adezyon molekülleri (HAM), RA patofizyolojisinde önemli roller oynamakla birlikte RA semptomları ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, RA tanılı hastalarda hücre adezyon moleküllerinden E-selektin, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) ve Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) serum düzeylerinin RA'lı hastalarda sabah tutukluğu ve el fonksiyonları ile ilişkisini araştırdık. Elde edeceğimiz sonuçların RA'nın klinik seyrini etkileyen faktörlerin aydınlatılmasını ve RA tedavisine ışık tutmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Romatoloji polikliniğine başvuran, 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA olarak sınıflandırdığımız 80 hastayı ve 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Sabah tutukluğu süresi ve şiddeti, Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı skoru, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Kısa Form-36 (SF-36), ABILHAND-RA El Fonksiyon Anketi, Modifiye Sharp Heijde Skorları ölçülmüştür ve serum HAM düzeylerinin bu ölçümlerden elde edilen sonuçlarla ilişkileri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada ölçtüğümüz HAM düzeylerini RA tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Hastalık aktivitesi ile VCAM-1 düzeyi arasında ters ilişki saptadık fakat diğer HAM düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptamadık. Sabah tutukluğu süresi ve şiddeti ile HAM düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. El fonksiyonları ile HAM düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Modifiye Sharp Heijde (MSHS) skorları ile değerlendirdiğimiz eklem harabiyetinin düzeyi ile HAM düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızın sonucunda HAM düzeylerinin RA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya koyduk. Bununla birlikte HAM düzeylerinin sabah tutukluğu süresi ve şiddeti, el fonksiyonlarının derecesi ve eklem harabiyeti ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını gösterdik. RA hastalarında sabah tutukluğu, el fonksiyonları, hastalık aktivitesi ve eklem

harabiyetinin düzeyi üzerinde rol oynayan faktörlerin aydınlatılmasına yönelik daha fazla sayıda hasta üzerinde ve farklı moleküllerin düzeylerinin ölçümü ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Romatoid Artrit, hücre adezyon molekülleri, sabah tutukluğu, modifiye Sharp Heijde Skoru



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ADHESION MOLECULES (ICAM-1, VCAM-1, E-SELECTIN, PECAM-1) LEVELS AND MORNING STIFFNESS, HAND FUNCTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

MEDICAL THESIS

RECEP AKTAŞ

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASISST PROF DR MURAT TAŞÇI)

BOLU, AUGUST – 2024

XVII+ 122

Introduction and Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease primarily characterized by joint involvement and leading to destruction of diarthrodial synovial joints. Morning stiffness, impaired hand function, and deformities significantly restrict patients' daily lives. Although cell adhesion molecules (CAMs) play critical roles in RA pathophysiology, their relationship with RA symptoms and disease activity has not been fully elucidated. In this study, we investigated the serum levels of E-selectin, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), and Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) in patients diagnosed with RA, examining their association with morning stiffness and hand function. We aimed elucidate the factors influencing the clinical course of RA and to provide insights that could guide RA treatment.

Material and Method: Our study included 80 patients classified with RA according to the 2010 ACR/EULAR criteria and 60 healthy controls. Morning stiffness duration and severity, Visual Analog Scale (VAS) pain score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Short Form-36 (SF-36), ABILHAND-RA Hand Function Questionnaire, and Modified Sharp Heijde Scores were measured. The relationships between serum CAM levels and these clinical parameters were analyzed.

Results: We found that the levels of CAMs were significantly higher in RA patients compared to the control group. While an inverse relationship was observed between disease activity and VCAM-1 levels, no significant association was found between other CAM levels and disease activity. Furthermore, there was no significant relationship between CAM levels and morning stiffness duration and severity, hand function, or the extent of joint damage as assessed by Modified Sharp Heijde Scores.

Discussion and Conclusion: Our study demonstrated that CAM levels are elevated in RA patients compared to controls. However, CAM levels did not show a significant association with morning stiffness duration and severity, hand function, or joint damage severity. Further research with larger cohorts and the measurement of different molecule levels is needed to elucidate the factors influencing morning stiffness, hand functions, disease activity and joint damage in RA patients.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis, cell adhesion molecules, morning stiffness, hand functions, The Modified Sharp/Heijde Score

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ön planda eklem tutulumu yapan, diartrodial sinoviyal eklemlerin harabiyetine ve fonksiyon bozukluğuna, kemik ve kıkırdak dokuda yıkıma yol açan otoimmün bir hastalıktır. Artmış morbidite ve mortalite riski vardır. Öncelikle eklemleri tutmakla birlikte akciğer, deri, göz, periferik sinir sistemi veya vaskülit gibi eklem dışı organ/sistem tutulumlarıyla birlikte bir sendrom olarak düşünülmelidir. Hastalığın yarattığı enflamasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan zararları önlemek için hastalığın tanısını erken koymak çok önemlidir(1–3). RA, hem birey hem toplum için önemli bir yük haline gelmiştir. Eklemlerin ve diğer tutulan organların fonksiyonlarında bozulmaya ve psikososyal sorunlara neden olarak yaşam kalitesinde azalmaya ve iş gücü kaybına yol açar. Artan tıbbi tedavi maliyetleri, sakatlık, azalan çalışma kapasitesi ve azalan topluma katılım ile sosyoekonomik bir yük yaratır(4,5).

Sabah tutukluluğu, romatoid artritin önemli semptomlarından biridir. Sabah tutukluğu eklemlerde ağrı, eklemlerde şişlik, eklem hareket açıklığında (EHA) azalma ve deformite ile beraber olabilir. Özellikle klinik olarak artriti tespit edilemeyen hastalarda, RA erken tanısı için kardinal semptomdur. Yorgunlukla birlikte sabah tutukluğunun varlığı sıklıkla RA'nın ilk semptomlarından biri olarak ortaya çıksa da, sabah tutukluğuna genellikle artralji veya artrit eşlik etmeden fark edilmesi güçtür(6,7). 1987 yılında “American College of Rheumatology” (ACR) tarafından RA tanısı ve sınıflandırması için belirli kriterler yayınlanmıştır ancak bu kriterler hastalığın erken dönem semptomlarını karşılayamadığından geç tanıya sebep olmuştur ve eklem harabiyeti gibi sonuçlar ortaya çıkmıştır. 2010 yılında ACR ve “The European League Against Rheumatism” (EULAR) tarafından yeni sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriter setiyle hastalar eklem tutulum paternlerine, Romatoid Faktör (RF) ve anti sitrüllemiş protein antikorları (ACPA) gibi serolojik test sonuçlarına, semptom sürelerine, C- reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanlarının

değerlerine göre sınıflandırılırlar. Sabah tutukluğu, RA için 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinin bir parçası değildir, oysa 1958 ve 1987 ACR kriterlerine dahil edilmiştir(8,9). Son geliştirilen sınıflandırma kriterlerinde sabah tutukluğuna yer verilmemesine rağmen, romatologlar ve diğer hekimler tarafından günlük uygulamada sabah tutukluğunun RA tanısı ve takibinde önemli bir parametre olarak kullanılması paradoksu nedeniyle, sabah tutukluğunun tanısal ve prognostik değerini inceleyen, etiyolojik faktörlerini ortaya koyan çalışmaların yapılması gerekmektedir. Geniş ölçekli yapılan bir kohort çalışmasında, sabah tutukluğunu günlük uygulamada tanısal sürece dahil etmenin değerli olduğunu gösteren kanıtlar ortaya konmuştur(10).

El tutulumu, RA'lı kişilerde engelliliğin önemli bir bileşenidir. El ve el bileği eklemlerinin tutulumu tipik olarak RA'lı hastaların %80-90'ında mevcuttur. Bu tutulumun, el işlevi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerinde ciddi düzeyde olumsuz etkileri vardır. Bu sebeple, RA'nın günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonu üzerindeki etkisini belirlemek önemlidir. Sonuç olarak, RA'lı kişilerde el fonksiyonlarını etkileyen faktörler hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır(11–13).

Hücre adezyon moleküllerinin, RA patofizyolojisi için akut ve kronik inflamatuvar yanıtlarda yer alan hücresel etkileşimlerde önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Selektinler, integrinler ve immünoglobulin süper aileleri dahil olmak üzere bir dizi hücre adezyon molekülü, insan serumunda ve diğer vücut sıvılarında çözünür formda tespit edilebilir. Hücre adezyon molekülleri olan intercelluar adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) ve E-selektin enflamasyonun önemli bir süreci olan lökositlerin vasküler endotel hücrelere yapışmasını düzenlerler ve endotel yoluyla transmigrasyon süreçlerine katılırlar. Selektinlerden biri olan E-selektin, dolaşımda bulunan lökositlerin endotele ilk bağlanmasına aracılık eder, bu da lökositlerin vasküler endotele yapışmasını ve hızlı yuvarlanmaya (rolling) başlamasını

sağlar. İmmünoglobulin süper ailesi, transmembran glikoprotein grubudur. Endotel üzerinde bulunan, immünglobulin süper ailesinden olan ICAM-1, VCAM-1 enflamasyonla aktive olup integrinlere bağlanarak hücre adezyonunda rol alırlar ve lökositlerin enflamasyon bölgesine ilerlemesini sağlarlar(14–16). PECAM-1 (CD31), endotel hücrelerinin hücre-hücre sınırları, trombositlerin ve çoğu lökositin yüzeyinde bulunur. Endotel hücrelerinde lökosit göçüne aracılık etmekle birlikte hem in vitro hem de in vivo modellerde polimorf nüveli lökositler (PML), monositler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin transendotelyal migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(17). RA tanılı hastaların sinovyumunda hücre adezyon moleküllerinin aktive olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hücre adezyon moleküllerinin romatoid sinovyumun mononükleer hücrelerle infiltrasyonunda önemli görevler aldığı, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir(18).

RA tanılı hastalarda, interlökin (IL)-6 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışının sabah tutukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sabah tutukluğunun getirdiği fonksiyonel yetersizlik, inflamatuvar belirteçlerden CRP, ESH ile yakın bir korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte, RA semptomları (örneğin, sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti ve uyanma sırasındaki ağrı) ile şu anda klinik çalışmalarda tedavi başarısını değerlendirmek için kullanılan hastalık aktivitesi ölçümleri arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Tedavi araştırmalarında sabah tutukluğunun şiddeti, zamanlaması, yeri ve etkisinin ölçülüp ölçülmemesi araştırma gündemindedir. Hassas ve şiş eklem sayısına ek olarak, günlük klinik uygulamada sabah tutukluğu da değerlendirilmelidir, ancak bunun için benimsenecek en iyi araç konusunda fikir birliği olmadığı için bu zorlu bir görev olmaya devam etmektedir(19,20). Hücre adezyon moleküllerinin RA patogenezinde, sinovyum enflamasyonunda önemi bilinmekle birlikte, sabah tutukluğu ve el fonksiyonları üzerine etkisi adezyon moleküllerinden E- selektin ve ICAM-1 dışında çalışılmamıştır(21–24). Sabah tutukluğu, hastayı takip eden klinisyenin tanı koymas ve tedavi planı oluşturması için önemli

bir sorgulama aracıdır. Takipte de tedavi değişikliğinin gereklığinin değerlendirilmesi için önemlidir. RA gibi kronik, destruktif, progresif bir hastalığın aktivitesinin iyi değerlendirilmesi açısından sabah tutukluğunun rolünün bilimsel çalışmalarla ortaya konması hastalığın kliniğiyle ilgili önemli bir noktanın karanlıkta kalmış kısımlarının açığa kavuşmasını sağlayacaktır. Bu çabalar ile RA patofiyolojisinin anlaşılmasına yönelik literatüre katkı sağlanacaktır. Sabah tutukluğunun aktif inflamasyonla ilişkisine yönelik bilgiler elde edilecektir. Sabah tutukluğuna yönelik tedavi algoritmalarına yn verecektir. Biz bu çalışmamızda hücre adezyon moleküllerin RA’da hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu ve el fonksiyonları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Böylelikle adezyon moleküllerinin enflamasyona ve hasara yol açan patofizyolojik rollerini ortaya çıkarmayı hedefledik. Bu moleküllerin erken tanıda ve hastalığın takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler olup olmadığını belirlemek çalışmamızın hedefleri arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

2.1.1 Tanım

Romatoid artrit (RA), yaygın olarak görülen, özellikle küçük eklemleri etkileyen kronik, inflamatuvar, otoimmün ve sistemik bir hastalıktır. Simetrik poliartiküler eklem tutulumu ve sabah tutukluğu tipik belirtileridir. Artrit genellikle ilerleyicidir ve eklemlerde eroziv değişikliklere neden olur. Temel olarak eklemleri tutsa da, romatoid nodüller, pulmoner tutulum, kardiyovasküler tutulum, oküler tutulum, cilt vaskülit, artmış ateroskleroz yükü, hipersplenizm, artmış malignite riski, periferik sinir sistemi tutulumu gibi birçok organ tutulumunu içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir (1,2,25).

2.1.2 Epidemiyoloji

Romatoid artrit, dünya nüfusunun yaklaşık %0,24 ile %1'i arasında değişen bir insidansı olan, kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat daha yaygın görülen bir hastalıktır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da, yaygınlık oranı genellikle %0,5 ile %1 arasında değişmektedir. Romatoid artrit sıklığının tespiti, kullanılan yöntemle ilgili olarak değişmekle birlikte, yaşla artar ve 50 yaşında pik yapar. Ortalama her 100.000 kişide yılda 5 ila 50 arası yeni vaka ortaya çıkmaktadır(26–28)

Dünya genelinde, farklı etnik gruplar arasında RA riski değişkenlik gösterir, bu da genetik yatkınlıkta açıklanabilir. Örneğin, bazı popülasyonlarda, Pima Yerli Amerikalıları gibi, RA oranları çoğu toplumdan 10 kat daha yüksektir. Avustralya Aborjinlerinde, Avustralya beyaz nüfusuna göre insidans çok daha düşüktür. Bu farklılıklar, hastalığın etnik değişkenliklerini

yansıtır. Bir çalışmada coğrafi konumun RA yaygınlığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve dünyadaki en yüksek prevalansın Küba'da (%2,7) olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu tahmin Küba'dan küçük bir örneklem büyüklüğüne (300 katılımcı) sahip olduğu için tahmin edilen küresel prevalansa uymamış olabilir. Epidemiyolojik kanıtlar, RA gibi otoimmün romatizmal hastalıkların güçlü bir şekilde genetik temellere sahip olduğunu desteklemektedir(29–31).

2.1.3 Etiyoloji

Romatoid artrit kesin nedeni bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Farklı mekanizmalar, kemik ve kıkırdak inflamasyonu ile birlikte matriks yıkımına neden olur. Çoklu mekanizmaların ortak bir fenotipe yol açabileceğinin gösterilmiş olmasını da tedavi yanıtlarındaki heterojeniteyi açıklar(32,33).

2.1.3.1 Genetik faktörler

Son yıllarda, romatoid artrit (RA) için birçok genetik risk faktörü belirlenmiştir. Genomik yeni teknikler, bireyleri RA'ya yatkın kılan çeşitli yeni genetik varyantların keşfedilmesine yol açmıştır (34). Aile öyküsünün seropozitif RA oluşma riskine katkısının %40-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve en güçlü riskler genellikle birinci derece akrabalarda ortaya çıkar(35). Birinci derece yakınlarında RA öyküsü olanların riski üç kat artar. Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizler için RA riski %15,6 iken, dizigotik ikizler için risk %3,6 olarak değerlendirilmiştir. Ailesel faktörlerin, RA'yı erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak etkilediğini ve geç başlangıçlı RA için daha az önemli olduğunu göstermektedir(34,36).

Romatoid artrit için genetik yatkınlığın en çok çalışılan geni, 6. kromozomda bulunan HLA (İnsan Lökosit Antijeni) genidir. Bu gen, sınıf I ve sınıf II genlerini içerir. Sınıf II genleri (HLA-DR, DQ ve DP), ilgili MHC (Majör Histokompatibilite Kompleksi) sınıf II molekülünün

alfa ve beta zincirlerini kodlar. Bu molekül, antijen sunan hücrelerde bulunur ve T hücrelerine ekstraselüler patojenlerin sunumunu sağlar(37,38). HLA geni, 1970'lerin sonları ve 1980'lerin başlarında romatoid artrit yatkınlığı ile ilişkili olduğu gösterilen farklı HLA-DRB1 alelleri üzerinde yapılan birkaç çalışma ile dikkat çekti. Gregersen ve meslektaşları, 1987'de, RA ile ilişkilendirilen tüm alellerin, HLA-DRB1 geninin 70 ila 74. amino asit pozisyonlarında 5 amino asitlik bir diziye sahip olduğunu gözlemlediler. Bu korunmuş dizi, "paylaşılan epitop" olarak adlandırıldı ve 70QRRRAA74, 70QKRAA74 veya 70RRRAA74 şeklinde dizildiği görüldü(37). Paylaşılan epitop hipotezi, bu korunmuş diziye sahip belirli alellerin, otoantijenlerin yanlış sunumuna izin vererek, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerinin aktive edilmesine neden olduklarını öne sürer. Paylaşılan epitop alelleri, RA duyarlılığı ve hastalık şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir, ayrıca ekstra-artiküler belirtiler geliştirme riskini artırır(39). Seropozitif (RF pozitif veya Anti-CCP pozitif) RA, genetik olarak ayrı iki antite olarak kabul edilir ve bunların patogenezinde ayrı peptid otoantijenlerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir(40).

RA, HLA bölgesi dışındaki birçok genle ilişkilendirilmiştir. Bu genler arasında, protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22) ve STAT4 gibi belirli genler öne çıkmaktadır. STAT4 hücreSEL düzeyde bir transkripsiyon faktörüdür ve JAK/STAT yolu aracılığıyla gen ekspresyonunu düzenler. Interferon alfa, IL-12 ve IL-23 gibi belirli sitokinler, JAK1 ve JAK2 enzimlerini kullanarak STAT4'e sinyal gönderir ve bu şekilde hücreSEL yanıtı etkiler. PTPN22 geni ise hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu gen, romatoid artrit başta olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, HLA-DRB1 ile ilişkili epitoplarla birlikte PTPN22 genindeki belirli varyantların RA riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir araştırmada, bu genin belirli bir varyantının RA riskini %2,27 artırdığı tespit edilmiştir. Çoğu genetik dizilim varyantı, seronegatif RA riskine kıyasla seropozitif RA riskini daha fazla etkilemektedir(41,42).

2.1.3.2 Çevresel faktörler

RA gelişme riskiyle ilişkilendirilen çeşitli çevresel faktörler arasında kadın cinsiyet, sigara dumanına maruziyet, silika, hava kirliliği, yüksek sodyum ve kırmızı et tüketimi, obezite, düşük D vitamini düzeyleri bulunmaktadır. Ancak, şu ana kadar geniş çapta kabul gören tek çevresel risk faktörü tütün kullanımıdır(35,43). Çevresel faktörler, proteinlerin belirli posttranslasyonel modifikasyonlarını tetikler ve genetik olarak duyarlı bireylerde immün sistemin patolojik aktivasyonunu başlatarak hastalığa neden olabilir(44).

Bilimsel kanıtlar, tütün kullanımının seropozitif RA gelişme riskiyle ilişkilendirildiğini göstermektedir. Yeni araştırmalar, tütün içmenin hastalık fenotipini etkileyebileceğini, daha agresif bir hastalık seyrine ve daha fazla eklem hasarına neden olabileceğini öne sürmektedir. Son veriler, RA tedavisine sigara içenlerin daha kötü yanıt verdiğini göstermektedir. RA gelişme riski, sigara içen erkeklerde sigara içmeyenlere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır. Kadınlarda ise, sigara içenlerin riskinin, sigara içmeyenlere göre yaklaşık 1,3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak, yirmi paket/yıl veya daha fazla sigara içenler için risk, kadınlar ve erkekler arasında eşit derecede yüksektir(45).

Bazı araştırmalar, orta düzeyde alkol tüketiminin RA riskinin azalması ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir(46). Obezite ile RA arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada, obez bireylerin RA gelişme riskindeki artışın %24 olduğu değerlendirilmiştir(47). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda genellikle RA ile serumdaki vitamin D'nin ana formu olan 25-OHD3 seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak, 25-OHD3, etkin olmayan bir öncü hormon olduğundan sınırlı fonksiyonel öneme sahiptir ve dolayısıyla immunomodülasyon üzerindeki etkileri kısıtlıdır(48).

Mikroorganizmalar ile eklemler arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve çeşitlidir. Bu ilişkinin çeşitli yönleri, septik artrit gibi tıbbi acil durumlardan, RA ve reaktif artrit (ReA) gibi

kronik inflamatuvar eklem hastalıklarına kadar patojenik rol oynayabilecek geniş bir yelpazeye sahiptir. Mukozal bölgelerdeki kronik inflamasyonun otoimmüniteyi tetiklediğine dair artan bir anlayıştan yola çıkarak, mikrobiyaya ve mukozal bağışıklık arasındaki etkileşim üzerine yapılan çalışmalar özellikle ilgi çekicidir. Bu bağlamda, son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, periodontitli hastaların sağlıklı gruplara kıyasla romatoid artrit (RA) riskinin %69 daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Suçlanan patojenlerden *Porphyromonas gingivalis*, peptidil arginin deaminaz enzimi aracılığı ile peptitlerin sitrülünlenmesine yol açar ve ACPA yanıtlarını tetikleyebilir(49).

RA gelişiminde parvovirus B19, Hepatit B virüsü, Epstein-Barr virüsü, *Mycobacterium tuberculosis* gibi birçok mikroorganizmanın rol oynadığına dair ipuçları bulunmaktadır(50,51). COVID-19 ile ilgili yapılan bir çalışmada, enfeksiyon sonrası ACPA'nın seroprevalansında artış gözlemlendiği ve COVID-19 sonrası poliartrit gelişen hastaların klinik fenotip ve otoantikor özellikleri açısından tipik RA hastalarına benzerlik gösterdiği ortaya konulmuştur. Ancak, mikroorganizmaların RA gelişimindeki rolüne dair kanıtlar hala kesin değildir(51–53).

2.1.3.3 Hormonal faktörler

Kadınlarda RA yüksek insidansı, hastalığın mekanizmasında yer alan hormonal etkenlerin araştırılmasına yol açmıştır. Bir kohort çalışması, menarş yaşının >14 yaş, ≥ 4 çocuk, erken menopoz, histerektomi veya ooforektomi geçmişi ve hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımının RA riskini farklı oranlarda artırdığını gösterdi(54,55).

Gebeliğin RA hastalık aktivitesi üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, gebelerin %60'ında hastalık aktivitesinde iyileşme, yaklaşık yarısında postpartum dönemde hastalık aktivitesinde bir artış gösterilmiştir(56). Başka bir araştırma, 13 ay veya daha uzun süre emziren kadınların RA geliştirme riskinin önemli

ölçüde azaldığını göstermiştir. Ayrıca, emzirmenin RA'ya karşı doz bağımlı bir koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir(57).

2.1.4 Patogenez

RA'nın patofizyolojisi, heterojen bir yapıya sahiptir ancak genetik bir temel ile başlar. Çeşitli çevresel etmenlerle etkileşime giren genetik yatkınlık, sinoviti tetikler, sonuç olarak da kronik yıkıcı artrite yol açan bir dizi olayla devam eder(58).

Sinovit, lökositlerin sinovyal boşluğa sızmasıyla meydana gelir. Lökosit birikimi genellikle migrasyonun bir sonucudur ve sinoviyal mikrodamarlardaki endotel aktivasyonu tarafından desteklenir. Endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin (integrinler, selektinler ve immünoglobulin süper ailesi üyeleri dahil) ve kemokinlerin ekspresyonunu artırır. Bu mikroçevresel değişiklikler sinoviyal mimarinin yeniden yapılanmasına neden olur(59).

RA'nın patogenezinin merkezinde T hücreleri yer alır. T helper (Th)-1 hücreleri, sinoviyumda proinflamatuvar bir ortamın oluşumuna katkıda bulunur. Bu katkı, interferon gama (IFN-gama), TNF-alfa, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik ederek gerçekleşir. Bu sitokinler, sinovyal alanda etkin bir şekilde salınarak kıkırdak ve kemik erozyonuna yol açabilen inflamatuvar sürecin bir parçası olarak işlev görür(60,61).

Yapılan fare modellerinde RA'nın immünopatogenezi, genellikle Th1 ve Th2 arasındaki dengenin bozulmasıyla açıklanmıştır. Öte yandan, IL-17 üreten Th17 hücreleri, RA'nın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. IL-17, proinflamatuvar bir sitokin olarak işlev görerek Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) ekspresyonunu artırır ve bu da osteoklast aktivasyonuna yol açabilir. Bu süreç, eklemdaki kemik yıkımının artmasına neden

olur. Fakat, Th17 hücrelerinin yoğunluğu, fare modellerinin aksine Th1 hücrelerinden daha düşüktür(62,63).

RA sinovyumunda, germinal merkez benzeri yapılar bulunur ve B hücrelerinden gelen lenfotoksin, lenfoid mimari üzerine etki ederek ektopik lenfoid mimarinin oluşmasını tetikleyebilir. B hücrelerinin RA hastalarında birikimi, radyografik hasar skorlarının artışı ve T hücresi aktivasyonu ile ilişkilidir. Ektopik lenfoid dokuda zengin kemokinler ve inflamatuvar faktörler (LTa, LTb, CXCL13, CCL20, CCL21 ve CXCL12) bulunmaktadır. Bu sitokinler, inflamatuvar hücrelerin eklem içine infiltrasyonunu ve lenfotoksinlerin oluşumunu teşvik eder, bu da pannus oluşumunu ve sinovyal hiperplaziyi kötüleştirir. Plazma hücrelerinin yanı sıra, ektopik lenfoid dokuda çok miktarda ACPA ve RF bulunur(64,65). Sitrüline özgü bağışıklık yanıtı uzun ömürlü plazma hücreleri ve nispeten stabil ACPA otoantikorları üretirken, RF yanıtı kısa ömürlü plazma hücrelerinin oluşumu ve dalgalanan RF seviyeleri ile karakterizedir(66).

RF'ler, farklı izotiplere ve bağlanma özelliklerine sahip bir immünoglobulin (Ig) sınıfı olup, 1948'de Rose tarafından ilk kez RA hastalarında tanımlanmıştır. RA'da IgM RF'ler en sık tespit edilen izotiplerdir, ancak IgG, IgA, IgE ve IgD RF'leri de gözlemlenebilir(67).

ACPA'lar, çeşitli sitrülünlenen peptitleri ve proteinleri tanıyan heterojen bir antikor grubunu temsil eder. Bu antikorlar, RA için 2010'dan beri yeni ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir. Siklik sitrülünlenmiş peptid 2 (CCP2) testinin spesifitesi %95'in üzerindedir ve çok duyarlıdır (~%75), bu nedenle RA otoantikor testlerinde altın standart olarak kabul edilmektedir(68).

İnflamasyonlu sinovyumda aktive olan peptidil arginin deaminaz, hedef antijenleri sitrülünlenebilir hale getirir. Sitrülünlenmiş proteinler, bağışıklık yanıtı ile birlikte ACPA oluşumunu tetikler ve sonuç olarak immün kompleks oluşumuna yol açar. ACPA'ların osteoklast yüzeylerine bağlandığı ve osteoklast diferansiyasyonunu ve ardından kemik

rezorbsiyonunu indüklediği gösterilmiştir. ACPA'nın kemik erozyonu ile güçlü bir ilişkisi vardır(69).

Preklinik dönemde RA gelişimi için tahmin modelleri, genellikle ACPA ve/veya RF seviyelerine dayanmaktadır. Çeşitli vaka-kontrol çalışmaları, ACPA ve/veya RF pozitifliğinin genellikle %80'in üzerinde yüksek pozitif öngörü değerlerine sahip olduğunu göstermektedir(70).

Öte yandan, RA'lı hastalarda B hücresi aktivasyon belirteçleri ile ilişkili olarak serum IL-6 ve IL-21 düzeylerinde artış görülür ve IL-6'nın radyografik progresyon ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. IL-6, biyolojik aktivitesini yalnızca spesifik reseptörü IL-6R'ye bağlandığında gösterir. Ancak, IL-6 ve IL-6R bir kompleks oluşturduğunda gp130'u bağlayabilir ve aktive edebilir. Bu da Janus kinaz (JAK'lar: JAK1, JAK2 ve TYK2) aracılığıyla hücre iç sinyalizasyon ile sinyal transdüktör ve aktivatörü (STAT) 1 ve 3'ü aktive eder(71).

2.1.5 Klinik bulgular

RA, öncelikle sinovyal eklem bölgelerini etkileyen ve ağrı ile fonksiyonel kısıtlamalara yol açan kronik bir sistemik otoimmün hastalıktır. İnflamatuvar artritler arasında en yaygın olanıdır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Birinci basamak sağlık hizmetleri açısından, hastalığın erken tanınması ve ekstra-artiküler belirtilerinin fark edilmesi, tedaviye daha hızlı başlanmasına ve daha olumlu sonuçlara, ayrıca eklem fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur(72).

Hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir ve tanı konulmadan önce birkaç ay geçebilir. Öne çıkan belirtiler arasında periferik eklem ağrısı, eklemde hassasiyet ve şişlik bulunur. Hastalığın klinik seyri son derece değişkendir; hafif, kendiliğinden sınırlı artritlerden hızla ilerleyen multisistemik inflamasyona kadar farklılık gösterebilir. Sinovit kaynaklı eklem tahribatı,

hastalığın erken döneminde hızla meydana gelebilir; radyografik kanıtlar hastalığın ilk iki yılında hastaların %70'inden fazlasında bulunmaktadır(73).

RA'lı hastalarda dinlenme sonrası eklem tutukluğu sıkça yaşanan bir durumdur ve klinik olarak ST ile değerlendirilir. Sabah tutukluğunun RA'nın yaygın bir belirtisi olarak kabul edilmesi, ST'nin RA'yı inflamatuvar olmayan eklem hastalıklarından ayırt etmede faydalı olduğunu göstermektedir. Erken hastalık teşhisi eklem hasarını ve engelliliği önlemek için hayati öneme sahiptir(74).

2.1.5.1 Eklem tutulumu

RA'da eklemlerdeki ağrı genellikle simetrik ve poliartiküler özellik gösterir. Ancak başlangıçta asimetrik, oligoartiküler (2-4 eklemi içeren) veya monoartiküler olabilir. RA için spesifik olmasa da, sabah tutukluğu ile karakterize edilen ve fiziksel aktivite ile düzelen yeni başlayan simetrik artrit tipiktir. Sinovit, iltihaplı bir eklem olarak tanımlanır ve genellikle eritem, sıcaklık, palpasyonla hassasiyet ve şişlik belirtileriyle ortaya çıkar. Artralji genellikle hastanın ağrı ve sertlik şikayetleri ile ilişkilidir ve her zaman artrit nedeniyle olmayabilir. Sinoviti ve semptomları altı haftadan daha uzun süren hastaların, kendi kendini sınırlayan bir süreç yerine ilerleyici bir hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir(75).

2.1.5.1.1 El ve el bileği

Karpal kemikler metakarpallerle karpometakarpal (KMK) eklemden, metakarpaller ise falankslarla metakarpofalangeal (MKF) eklemden birleşir. Ardışık falankslar arasında, 2 ile 5. parmaklarda proksimal interfalangeal (PIF) ve distal interfalangeal (DIF) olarak sınıflandırılan interfalangeal (IF) eklem bulunmaktadır(76).

El tutulumu, RA'ın karakteristik erken belirtisidir. MKF, PIF ve el bileği eklemi sinoviti, palpasyonla belirgin hassas şişliklere neden olur ve erken aşamada önemli derecede hareket kısıtlılığına yol açar. Ancak, bu dönemde kemik hasarına dair radyolojik kanıtlar bulunmamaktadır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise birçok deformite meydana gelebilir(77). Kuğu boyun deformitesi, genellikle RA'da görülen karakteristik bir belirtidir ve DIF ekleminde sabit fleksiyon ve PIF ekleminde hiperekstansiyon içerir. Öte yandan, düğme iliği (Boutonniere) deformitesi, PIF ekleminde fleksiyon ve DIF ekleminde hiperekstansiyon ile karakterizedir, bu da bir zigzag deformitesidir(78,79).

Klinik açıdan, RA tanısı genellikle PIF ve MKF eklemleri etkilerken, osteoartrit (OA) genellikle DIF eklemi etkiler. Ayrıca, OA genellikle vücudun sadece bir tarafını etkilerken, RA'nın simetrik tutulumu ile vardır. Başka bir ayırt edici faktör ise RA hastalarının sabahları ≥ 30 dk süren sürekli tutukluk yaşamasıdır. OA hastaları da sabah tutukluğu yaşayabilir, ancak genellikle 20-30 dakika içinde çözülür veya azalır(80).

2.1.5.1.2 Dirsekler

Hastalık ilerledikçe, genellikle daha büyük eklemler semptomatik hale gelir. Romatoid artrit ilerledikçe, dirsek sıklıkla etkilenir. RA'ın erken aşamalarında en sık etkilenen eklemler, MKF, PIF ve el bileği olmakla birlikte dirsek tutulumu da sık görülür ve vakaların %20 ila %65'inde meydana gelir. Normal dirsek hareketindeki kayıp, stabilite eksikliği ve dirsek kullanımıyla artan ağrı, romatoid artritli hastalarda önemli işlev bozukluklarına neden olur. Sinoviyal hipertrofi ve konjesyona bağlı olarak dirsek ağrısı ve kontraktürler gelişebilir. Romatoid nodüller sıklıkla dirsek bölgesinde bulunabilir ve daha şiddetli erozyona neden olan seropozitif hastalıkta daha yaygındır(81,82).

2.1.5.1.3 Omuzlar

Omuz eklemi, çoklu eklem tutulumu olan hastalarda yaygın olarak etkilenirken, erken dönemde nadiren etkilenir. Omuzu çevreleyen üç eklem her biri birlikte veya ayrı ayrı etkilenebilir, sternoklaviküler eklem nadiren şiddetli olarak etkilenir. İlk belirtiler genellikle ağrı veya hareket kısıtlılığıdır ve hastalık ilerledikçe kaldırma ve dış rotasyon kaybı ortaya çıkar(83).

2.1.5.1.4 Omurga

RA, servikal omurganın en yaygın inflamatuvar bozukluğudur ve hastaların %80'inden fazlasında servikal omurga tutulumu görülebilir. RA genellikle atlanto-oksipital ve atlanto-aksiyal eklemi etkiler ve spinal tutulumun en yaygın radyolojik göstergeleri arasında atlantoaksiyal subluksasyonu (en sık), kranial çökme ve subaksiyal subluksasyonu yer alır. (84,85).

2.1.5.1.5 Kalça

RA erken dönemde kalça eklemi tutulumu nadirdir. Ancak, tanısı konmuş hastaların yaklaşık %50'sinde ciddi komorbiditeye neden olabilir. Romatoid koksitin radyolojik özellikleri genellikle periartiküler osteopeni ve eklem kıkırdağının konsantrik daralmasıdır. Kalça eklemi sinovitinin ileri düzeyde olması, hastanın yürüme kabiliyetini kaybetmesine ve kalça rotasyonu ile abduksiyona dayalı temel günlük aktivitelerinin kısıtlanmasına yol açar(77).

2.1.5.1.6 Dizler

Romatoid artrit erken aşamalarında dizlerin etkilenmesi nadirdir. Ancak, kronik romatoid artritli bireylerin yaklaşık %90'ında bir veya her iki diz etkilenecektir. Vakaların %65 ila %70'inde her iki diz de etkilenir. Romatoid artrit erken aşamalarında, sinovitten başlayıp

artiküler kıkırdak yıkımına ilerler ve bazı durumlarda kemik kaybına, bağların yetmezliğine ve kontraktürle deformiteye neden olabilir(86).

Baker kisti veya popliteal kist, genellikle popliteal çukurda bulunan ve sıvı ile dolu bir kitle olan gastroknemius-semimembranosus bursasının genişlemesidir. Popliteal kistlerin çoğu genellikle posterior dizin medial tarafında bulunur. Ek olarak nadiren tek başına görülür ve genellikle diğer intraartiküler patolojiler ve inflamatuvar durumlarla birlikte bulunur. Bunlar arasında RA, OA ve menisküs yırtığı yer alır(87).

2.1.5.1.7 Ayak bileği ve ayak

RA'nın ayak ve ayak bileğindeki etkileri hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Özellikle metatarsofalangeal (MTF) eklemler gibi ön ayak eklemleri sıkça etkilenir. Vainio'nun yaptığı bir çalışmada, hastaların %90'ında ön ayak hastalığı, %66'sında subtalar hastalık ve %9'unda ayak bileği hastalığı tespit edilmiştir. Halluks abductus valgus, küçük parmak deformiteleri, MTF eklemlerin subluksasyonu ve pes planus gibi tipik bozukluklar sıkça görülür(88–90).

2.1.5.1.8 Diğer eklemler

Temporomandibular eklem, RA hastalarında sıkça etkilenir. Çene hareketleri sırasında hissedilen krepitasyon, tipik klinik özelliklerdendir. Ancak temporomandibular eklem artrit nadiren çiğnemeyi etkiler. Krikoaritenoid eklem artritinde ise ses kısıklığı, üst solunum yolu tıkanıklığı, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve stridor gibi klinik özellikler gözlemlenir(77).

2.1.5.2 Eklem dışı tutulum

RA hastalarında eklem dışı belirtilerin sıklığı genellikle %18 ila %41 arasında değişmektedir. Yeni terapötik yaklaşımlar, hastalık aktivitesinin genel kontrolünü sağlayarak

ciddi EAM'lerin riskini azaltmıştır. RA'nın ekstra-artiküler tutulumunda, hem doğal hem de edinsel immünolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Yüksek düzeyde dolaşımdaki immün kompleksler ve özellikle C4 tüketimi, ciddi eklem dışı belirtilerde gösterilmiş ve RA ile ilişkili vaskülit hastalarında mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Ayrıca, vaskülit ve diğer Eklem dışı belirtilerin prevalansı, özellikle yüksek RF pozitifliğine sahip RA hastalarında daha sık gözlenir(91).

2.1.5.2.1 Cilt tutulumu

Deri, RA'da sıkça etkilenen ekstra-artiküler organlardan biridir. RA'da sıkça gözlenen spesifik deri bulguları arasında romatoid nodüller yer alırken, hastalığın nadir görülen belirtileri genellikle romatoid vaskülit ve Felty Sendromu olarak bilinir(92). RA'da en sık deri bulgusu olan romatoid nodüller genellikle ekstansör yüzeylerde ve basınç veya tekrarlayan travmaya maruz kalan bölgelerde, özellikle olekranon ve elin dorsal yüzeyinde bulunurlar. Subkutan nodüller, romatoid nodülün en sık rastlanan şeklidir, ancak sistemik nodüller özellikle akciğer parankiminde de gözlemlenebilir. Yüksek RF düzeyinin varlığı, romatoid nodüllerin gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve anti-CCP antikorları, nodülleri olan RA hastalarında daha sık bulunmuştur(93).

2.1.5.2.2 Solunum sistemi tutulumu

RA'nın en yaygın ekstra-artiküler belirtisi, hastaların hastalık seyri sırasında %60 kadarını etkileyebilen akciğer tutulumudur. Klinik açıdan RA, akciğerin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Bu tutulumlar arasında, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya romatoid nodüller gibi parankimal tutulumlar; plevrit veya plevral efüzyon gibi plevral tutulumlar; krikaritenoidit, bronşiolit ve bronşiektazi gibi küçük ve büyük hava yolu tutulumları; vaskülit ve pulmoner hipertansiyon gibi akciğer vasküler yapıları yer alır. RA'da, akciğer tutulumu

genellikle eklem belirtilerini takiben ortaya çıkar, ancak nadiren akciğer belirtileri eklem semptomlarından önce ortaya çıkabilir(94).

RA-ILD (Romatoid Artrit ile İlişkili Akciğer Hastalığı), genellikle RA tanısından sonraki beş yıl içinde ortaya çıkabilir ve hastaların %20'sinde eklem hastalığından önce bile görülebilir. RA-ILD'nin seyri ve şiddeti üzerinde belirleyici olan iki önemli faktör, akciğer hastalığının paterni ve şiddetidir. RA-ILD'nin en yaygın paternleri, radyografik olarak bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazisi ile karakterize edilen olağan interstisyel pnömoni (UIP) ve radyografik olarak yaygın buzlu cam opasiteleri olan ve bal peteği bulunmayan nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) şeklindedir. Klinik semptomu olan hastaların çoğunda UIP paterni görülür. UIP paterni, yaşlı, erkek, sigara içmiş RA hastalarında daha sık görülür. RF veya anti-CCP antikorlarının pozitif serolojileri, RA hastalarında ILD gelişimi için önemli belirteçlerdir(95,96).

2.1.5.2.3 Kardiyovasküler tutulum

Ateroskleroz, RA ile benzer mekanizmalara sahiptir ve RA'daki lokalize inflamasyonun arteriyel duvarı etkilediğini göstermektedir. Sistemik inflamasyon, erken kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli bir rol oynayan endotel disfonksiyonunu başlatır(97).

RA, çeşitli kardiyak komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Bu komplikasyonlar arasında perikardit, kapak hastalığı, kardiyomiopati ve amiloidoz bulunmaktadır. Perikardit, RA'da en yaygın kardiyak belirti olarak kabul edilir. El olarak perikardit sıklıkla erkek hastalarda, seropozitif olanlarda ve aktif hastalığı olanlarda görülür(98).

2.1.5.2.4 Nörolojik tutulum

Nörolojik belirtiler, vaskülit, iltihabi menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar, ateroskleroz ve RA ilaçlarının yan etkileri gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. RA, genellikle servikal omurgayı etkiler. Atlantoaksiyel subluksasyon RA hastalarında miyelopatinin en yaygın nedenlerinden biridir. Servikal belirtileri olan veya daha yüksek hastalık aktivite skorlarına sahip hastalarda rutin servikal omurga taraması önerilir(99).

Tuzak nöropatileri, RA'nın periferik sinir sistemi üzerinde en sık etkilediği alanlardır. Bu nöropatiler genellikle sinovit, tenosinovit, eklem subluksasyonu gibi etkenlerden veya daha nadir durumlarda romatoid nodüllerden kaynaklanır. RA'lı hastalarda karpal tünel sendromunun prevalansı yaklaşık %10 civarındadır(100).

2.1.5.2.5 Gastrointestinal sistem ve hepatik tutulum

RA hastalarında görülen atlantoaksiyal subluksasyon, diğer belirtilerle ilişkili olarak disfajiye neden olabilir; bu gibi hastalarda endoskopi yüksek risklidir. Gastrointestinal sistemde romatoid vaskülitin tutulumu, çoklu iskemik ülserlere ve perforasyona yol açabilirken, daha büyük damarlardaki vaskülit segmental veya geniş çaplı bağırsak infarktına, bazen de intraperitoneal kanamaya komplike olabilir. Karaciğerdeki vaskülit ise intrahepatik veya subkapsüler hematomalara, infarkta ve hatta yırtılmaya neden olabilir(101).

2.1.5.2.6 Renal tutulum

RA hastalarında böbrek belirtileri, RA'nın sonuçları (sekonder amiloidoz, mezangial glomerülonefrit ve artmış kardiyovasküler hastalık riski) ve ilaçların neden olduğu nefrotoksisite olmak üzere ikiye ayrılabilir. Bilinen bir nefropatisi olan RA'lı hastalarda mezangial glomerülonefritin prevalansı, %35 ila %78 arasında değişmektedir. Genellikle uzun süreli RA hastalığı ile ilişkilidir. Sekonder amiloidozda ise RA hastalık süresi nefropatili

hastalara göre daha uzundur. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, nonsteroid antiinflatuvar ilaçların (NSAİİ'ler), metotreksatın ve tofasitinibin advers etkilerini önlemek için doz ayarlanması yapılması veya kullanılmamaları gerekir(102).

2.1.5.2.7 Oküler tutulum

Uzun süreli RA hastalarında göz belirtileri ve semptomları sıkça gözlemlenir. RA'yı içeren oftalmolojik incelemeler, keratokonjunktivit sicca, episiklerit, sklerit, periferik ülseratif keratit ve anterior üveit gibi gözün ön segmentinin daha sık etkilendiğini göstermektedir. Hidroksiklorokin (HCQ), kullanımına bağlı oftalmik toksisite, keratopati, lens opaklığı, silier disfonksiyon, retina hasarı ve pigmentli retinopatiyi içerir. En sık görülen oftalmik belirtisi, vortex keratopatisidir. Daha az sık görülen ancak daha ciddi bir belirti ise "boğa gözü" makülopatisidir(103).

2.1.5.2.8 Hematopoetik sistem tutulumu

RA ile ilişkilendirilen hematolojik belirtilerin çoğu, tedaviyle ilişkilidir. Özellikle, kronik NSAID kullanımına bağlı demir eksikliği anemisi ve DMARD tedavisiyle ilişkili kemik iliği toksisitesi öne çıkar. Kronik hastalık anemisi, trombositoz RA gibi enflamatuvar hastalıklarda sık görülür(104). Felty sendromu RA, nötropeni ve splenomegali triadıyla karakterizedir ve RA vakalarının %3'ünü etkiler. Genellikle, Felty sendromu RA tanısından yıllar sonra gelişir ve bu hastalarda romatoid nodüller, lenfadenopati, hepatomegali, anemi ve trombositopeni gibi daha sık ekstra-artiküler belirtiler görülür. Felty sendromu olan hastalar genellikle yüksek titreli RF ve diğer otoantikorlara sahiptirler(105).

2.1.5.2.9 Romatoid vaskülit

Romatoid vaskülit, genellikle küçük ve orta boy kan damarlarını etkileyen, klinik özellikleri önemli ölçüde değişen, yaygın organ tutulumuyla karakterize olan ve kötü bir

prognozla ilişkilendirilen bir inflamatuvar süreçtir. Romatoid vaskülitin gelişiminde HLA-DRB1 gibi belirli genetik faktörlerin yanı sıra, erkek cinsiyet, sigara ve uzun süreli seropozitif nodüler, eroziv hastalık gibi faktörlerin etkisi olduğu belirtilmektedir. RA'nın en ciddi ekstra-artiküler komplikasyonlarından biri olan romatoid vaskülitte, hastaların %40'ından fazlasının hastalık başlangıcından sonraki beş yıl içinde yaşamını yitirdiği rapor edilmiştir(106).

2.1.5.2.10 Kas ve kemik tutulumu

RA'nın bir komplikasyonu olan osteopeni genellikle hem sistemik hem de lokal olarak meydana gelir. Periartiküler osteopeni ve lokal kemik erozyonu RA'nın karakteristik özellikleridir. RA varlığı, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak kırık riskini artırır. RA, yaklaşık olarak büyük osteoporotik kırık riskinde %30'luk bir artışa ve kalça kırığı riskinde %40'lık bir artışa neden olur. Glukokortikoidler ve biyolojik ajanlar RA hastalarında kemik kütlesi üzerinde etkilidir. Genel olarak, glukokortikoid kullanımı kemik kaybı ve artmış kırık riski ile ilişkilidir(107).

2.1.6 Laboratuvar bulguları

RA gibi otoimmün hastalıklar genellikle tek bir testle tanımlanamazlar; bu nedenle, tanı koymak ve tedaviye başlamak için klinik, serolojik ve radyografik testlerin bir kombinasyonu kullanılır. RF ve ACPA gibi otoantikorlar, RA'nın klinik belirtilerinden yıllar önce mevcut olabilir ve tanısal sürecin bir parçası olarak kullanılırlar. Bu nedenle, hastalığın erken tanınması ve uygun tedavinin başlanması için hastanın klinik bulgularıyla birlikte serolojik ve radyolojik test sonuçları dikkate alınmalıdır(3,108).

2.1.6.1 Romatoid Faktör (RF)

RF, tipik olarak IgG molekülünün Fc kısmına karşı gelişen otoantikorlardır. Yüksek RF seviyeleri genellikle RA hastalarında bulunur, ancak başka romatizmal hastalıklarda, enfeksiyonlarda ve hatta bazı sağlıklı bireylerde de görülebilirler(109).

RF'nin keşfi, 1940 yılında Waaler'in serum gama-globulinlerine karşı hedeflenen bir antikorun keşfiyle başladı. Bu antikorlar, koyun eritrositlerinin tavşan antikorları ile aglütinasyon geliştirdiğinin görülmesiyle keşfedildi. 1948'de Rose, bu antikorları RA hastalarında belgeledi ve 1952'de, RA ile ilişkilendirildiği için resmi olarak RF'ler olarak adlandırıldılar(67).

Geçen onlarca yıl boyunca, RF'nin tespitine yönelik nefelometri, turbidimetri ve Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) gibi laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, sonuçları uluslararası birimlerle (IU/mL) ifade eder. RF'nin RA hastalarının %60-80'inde tespit edildiği ve sadece tanısal değil, aynı zamanda önemli bir prognostik öneme sahip olduğu bilinmektedir(110).

Yaşlanma RF pozitifliğini etkiler ve eklem hastalığına bakılmaksızın 55 yaşın altındaki hastalarda RF pozitifliği oranı genellikle %5 civarındayken, yaşları 70'in üzerindeki hastalarda bu oran %25'e kadar artabilir. RF, romatolojik ve romatizma dışı hastalıklarda pozitif olabilir. Örneğin, romatolojik hastalıklardan Sjögren sendromu (%75-95), kriyoglobulinemi (%40-100) ve miks bağ doku hastalığı (%50-60) gibi durumlarda RF pozitifliği gözlenebilir. RA tanısı konmuş hastaların seronegatif olma oranı genellikle %20 ila %35 arasında değişmektedir. Yaş ve cinsiyet, seronegatif hastalığın sıklığını etkileyebilir; yaşlı başlangıçlı RA ve kadın hastalarda, genç erişkin veya erkek hastalara kıyasla daha sık seronegatiflik görülebilir(111).

2.1.6.2 Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-CCP)

Anti-CCP antikorları, RA tanısında önemli bir serolojik belirteç olarak bilinmektedir. Sonuç olarak, 1998'den beri RA hastalarının daha doğru bir şekilde tanımlanması için birçok test geliştirilmiştir (112). Sitrülinasyon ve karbamilasyon gibi post-transkripsiyonel değişiklikler, proteinlerin immünojenitesini artırır ve bu değişiklikler, RA gibi otoimmün hastalıklarda otoantikorların hedefleri olmasına neden olur. ACPA'lar, RA serumunda bulunan ve argininin deaminasyonu sonucu oluşan sitrüline bağlı epitopları hedefler(113).

Anti-CCP pozitif veya negatif olan RA hastalarının klinik sunumları arasında belirgin bir farklılık gözlenmemektedir. Bununla birlikte, anti-CCP pozitif RA hastaları, negatif hasta grubuna göre daha ciddi bir hastalık seyri ve daha fazla radyolojik hasar göstermektedir. Ancak, hastalığın etkilediği eklem sayısının dağılımı takipte benzerdir. Ayrıca, Anti CCP pozitif ve RF negatif olanların, Anti-CCP negatif ancak RF pozitif olanlara kıyasla daha şiddetli bir hastalığa ilerlediği gösterilmiştir. Anti-CCP, eklem hasarının en faydalı göstergesi olarak ön plana çıkmaktadır(114,115).

2.1.6.3 Akut faz proteinleri

Sinovyumda meydana gelen inflamasyon, sistemik bir inflamatuvar yanıt ile yansıtılır. Bu sürecin belirtileri arasında artmış ESH ve CRP gibi akut faz proteinleri bulunmaktadır. CRP ve ESH'nin radyografik ilerleme ile ilişkilendirildiği ve bu belirteçlerin hasarı tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bileşik skorlara dahil edildiği gösterilmiştir. Ancak, bu belirteçler genel inflamasyon göstergeleridir ve hastalığa özgü değildir(116).

2.1.6.3.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH, laboratuvar yöntemlerinden biridir ve eritrositlerin belirli bir zaman diliminde çökme mesafesini ölçer. Bu yöntemde, farklı tekniklerle hazırlanmış ve antikoagülan ilave

edilmiş tam kan, dikey bir çökeltme tüpüne konur ve 1 saat boyunca çökme işlemine tabi tutulur. Ardından, eritrositlerin çökme mesafesi mm/saat cinsinden hesaplanır(117). ESH referans aralığının üst sınırı, erkekler için $\text{yaş}/2$ ve kadınlar için $(\text{yaş} + 10)/2$ olarak hesaplanır(118).

ESH, özellikle fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla hızlanır. Bu durum, eritrositlerin negatif potansiyelini azaltarak birbirlerine yapışmalarını ve daha hızlı çökmelerini sağlar. Enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, monoklonal gamopatiler, maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, HIV enfeksiyonu gibi patolojik durumlar ESH yüksekliğine neden olabilir. Öte yandan mens, gebelik ve yaş gibi faktörler de ESH değerini etkileyebilir(119).

2.1.6.3.2 C-reaktif Protein (CRP)

CRP, pentraxin adı verilen bir protein ailesinin bir üyesidir ve 23 kDa'lık pentameric bir yapıdan oluşur. Hepatositlerde, CRP'nin indüksiyonu genellikle transkripsiyonel düzeyde IL-6 gibi bir sitokin tarafından düzenlenir, ancak bu etki IL-1 tarafından arttırılabilir. Bununla birlikte, CRP'nin ekstrahepatik dokularda, özellikle nöronlarda, aterosklerotik plaklarda, monositlerde ve lenfositlerde sentezi de rapor edilmiştir ancak CRP'nin plazma seviyelerini önemli ölçüde etkilemedikleri düşünülmektedir(120).

Hastalık aktivitesiyle birlikte CRP'nin RA'da radyolojik hasarla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Yüksek başlangıç CRP seviyeleri, erken, orta ve ciddi RA'lı hastalarda radyografik ilerleme ve eklem tahribatı için daha genel bir öngörücü faktördür. Yapılan birçok erken RA çalışması, yüksek CRP seviyelerinin hızlı radyolojik ilerleme ve bir yıl içinde eklem hasarı ile korele olduğunu göstermiştir. Ayrıca, CRP, RA ile ilişkilendirilen kardiyovasküler hastalık, diyabet, metabolik sendrom, akciğer hastalıkları ve depresyon gibi hastalıkların etiyolojisinde de rol oynamaktadır(121).

2.1.7 Radyolojik bulgular

Günlük klinik uygulamada, romatologlar genellikle RA hastalarının kemik ve eklem tutulumunu değerlendirmek için dört temel görüntüleme tekniğini kullanırlar. Bu yöntemler konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Radyografi ve BT genellikle kemik hasarı hakkında bilgi sağlarken US ve MRG, yumuşak dokuların daha detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır(122). Radyografilerde RA için kullanılan iki ana skorlama sistemi Larsen ve Sharp sistemleri ve bunların modifiye edilmiş skorlama sistemleridir. Modifiye Sharp sistemi, elleri ve ayakları skorlamaya olanak tanır. Erozyonların ve eklem aralığının daralmasının ilerlemesini derecelendirmesi gibi avantajlara sahiptir. Konvansiyonel radyografi, hala RA'nın tanısı ve izlemi için klinik uygulamada temel radyolojik yöntemdir(123).

Erken RA'da tanı, izlem ve prognoz açısından görüntüleme yöntemleri hayati öneme sahiptir. Konvansiyonel radyografi yalnızca hastalık aktivitesinin geç dönem belirtilerini gösterirken, MRG ve US, RA eklemlerindeki erken inflamatuvar değişiklikleri tespit etmede son derece duyarlıdır. MRG bulguları, ilerleyici radyolojik hasarı için öngörü değerine sahiptir(124). Ultrason, sinovitin minimal belirtilerini tespit edebilir ve artrit diğer nedenleri olan tenosinovit, bursit ve diğer yumuşak doku lezyonlarından ayırt edebilir. MRG ise RA hastalarında eklemdaki ana iltihaplı lezyonları, sinoviti, tenosinoviti, kemik iliği ödemi veya osteitisi, ayrıca eklem kıkırdağı ve kemikleri aynı anda değerlendirmeye olanak tanır. MRG'deki sinovit varlığı, RA tanısının duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır(125).

2.1.8 Tanı

RA, küçük ve büyük eklemlerde simetrik poliartrite yol açabilen kronik ve ilerleyici bir enflamatuvar hastalıktır. Bu enflamasyon, eklem ve çevresinde yapısal hasara ve sistemik tutulumlara neden olabilir. RA'nın klinik başlangıcında, kilo kaybı, yorgunluk ve hafif ateş gibi kontitüsyonel semptomlar görülebilir; ancak klinik tablo genellikle eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah sertliği ile belirlenir. Erken teşhis için, başlangıç özelliklerine dayalı şüphe ve serolojik testlerin dikkatli kullanımı gereklidir. Son dönemdeki ilerlemelerle birlikte RA hastalarını yönetmek için daha iyi tanı kriterleri, gelişmiş serolojik testler, yeni ilaçlar ve daha iyi kılavuzlar geliştirilmiştir(126).

RA tanısında standart ve kabul edilmiş bir yöntem, sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasıdır. Bu kriterler, RA olan ve olmayan bireyleri gruplara ayırarak standart bir yaklaşım ve ortak bir hastalık tanımı sağlar. Bu amaçla, ACR tarafından 1987 yılında tanı ve sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır(127). Ancak, bu kriterlerin önemli bir kısıtlaması, erken etkili müdahaleden faydalanabilecek hasta grubunun tanısında yetersiz olmasıdır. Bu nedenle, ACR ve EULAR tarafından 2010 yılında ortaklaşa yürütülen bir çalışma grubu, semptom ve bulgularının evrimi sürecinde RA'nın sınıflandırılması için yeni bir yaklaşım geliştirmiştir.

Bu yeni kriterler, bilinçli olarak "sınıflandırma kriterleri" olarak adlandırılmıştır. Amaç, undiferansiye sinovit ile başvuran hasta popülasyonundan, kalıcı veya erozif RA'nın en yüksek olasılığına sahip alt grubu standartlaştırılmış kriterler kullanarak belirlemektir. Bu yaklaşım, hastalığın farklı evrelerindeki hastaların tanımlanmasına ve klinik çalışmalara dahil edilmesine yardımcı olur. Günümüzde RA tanısı koymak için hastaların klinik bulguları kullanılmaktadır(3).

2010 ACR/EULAR kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre en az bir eklemden tanımlanmış kesin sinoviti olan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmadığı hastalarda aşağıdaki kategorilerde 6 puan ve üzeri alanlar kesin RA kabul edilir (3).

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

SKOR	
Hedef Popülasyon (Kimler Taranmalı?)	
1. Bir veya daha fazla eklemden klinik olarak belirgin sinovit (şişlik) olan hastalar	
2. Sinoviti başka hastalıkla açıklanamayan hastalar	
Romatoid artrit (RA) için sınıflandırma kriterleri (Skora dayalı algoritma: A-D kategorilerinden gelen skorlar toplam 6-10 ise hasta kesin RA’sı var olarak sınıflandırılır) *	
A. EKLEM TUTULUMU **	
1. Bir büyük eklem	0
2. 2-10 büyük eklem	1
3. 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
4. 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
5. >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. SEROLOJİ (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	
1. Negatif RF ve negatif Anti-CCP	0
2. Düşük pozitif RF ve düşük pozitif Anti-CCP	2
3. Yüksek pozitif RF ve yüksek pozitif Anti-CCP	3
C. AKUT FAZ REAKTANLARI (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	
1. Normal CRP ve normal ESH	0
2. Anormal CRP ve anormal ESH	1
D. SEMPTOM SÜRESİ	
1. <6 hafta	0
2. ≥6 hafta	1

* Puanı 6/10’dan düşük olan hastalar RA olarak sınıflandırılmazlar, ancak durumları zamanla tekrar değerlendirilebilir.

** Büyük eklemler omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bileklerini ifade eder. Küçük eklemler ise metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, ikinci ila beşinci metatarsofalangeal eklemler, başparmak interfalangeal eklemleri ve bilekleri ifade eder (3).

2.1.9 Ayırıcı tanı ve klinik seyir

2.1.9.1 Romatoid artrit in ayırıcı tanısı

Erken RA tanısı ve zamanında tedavisi, eklem deformitelerinin ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir. ACR/EULAR 2010 güncellenmiş RA sınıflandırma kriterleri, artık erken dönemde daha az yaygın olan romatoid nodüllerin veya radyografik erozyonların varlığını içermez. Bunun yerine, RA tanısını belirlemek için hastanın öyküsü, fiziksel muayene bulguları ve serolojik değerlendirmesi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır.

Osteoartrit, en sık görülen artrit türü olup genellikle yaşlı hastalarda ellerde deformiteler ve ağrıya neden olur. Ancak, genellikle sistemik inflamasyon veya otoimmünite belirtileri veya semptomları olmadan sinsi bir seyir gösterir. Fibromiyalji, yaygın ağrı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir çünkü RA'dan daha yaygındır. Ayrıca, inflamatuvar artritli hastalarda sistemik skleroz, psoriatik artrit, sarkoidoz, kristal artrit ve spondiloartropati gibi diğer hastalıkların da ön tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Laboratuvar çalışmaları, ESH, CRP, RF ve anti-CCP antikorları gibi biyobelirteçler değerli bilgiler sağlayabilir. Ancak, doğru tanı ve yönetim için klinik bulgular ve diğer tanı kriterleriyle birlikte yorumlanmalıdır. RA sıklıkla radyografilerde normal bulgular veya sadece hafif juksta-artiküler osteopeni gösteren bulgular ile tanımlanabilir. Bununla birlikte, erken inflamatuvar artritte, bu değişikliklerin genellikle ellerden önce ayaklarda görülebileceği unutulmamalıdır.

RA tanısı koymak için, özellikle de poliartritle başvuran hastalarda, genellikle sinoviyal sıvı alınmasına gerek yoktur. Ancak septik artrit, gut veya sinoviyal sıvı değerlendirmesi gerektiren diğer tanılar düşünüldüğünde, genellikle orta veya büyük eklemlerden alınmalıdır. Bu nedenle, erken tanı ve uygun tedavi için hastaların yakın takibi ve uygun tanısal yaklaşım önemlidir(32,75,128).

2.1.9.2 Klinik seyir

RA'nın klinik seyrini öngörmek, hastalığın heterojenitesi nedeniyle zor bir süreçtir. Prognozu etkileyen çeşitli faktörler arasında başlangıç yaşı, cinsiyet, genetik yatkınlık, eklem dışı semptomlar ve komorbiditeler bulunmaktadır. RA tanısı alan inflamatuvar artritle hastaların %10'u, özellikle seronegatif bireylerde, spontan remisyona ulaşabilirken, çoğunluk sürekli ve ilerleyici hastalık aktivitesiyle karşı karşıya kalır. Engellilik, RA'da ciddi bir endişe kaynağıdır, özellikle hastalık aktivitesinin kötü kontrol edilmesi durumunda artış gösterir. Ancak, modern tedavi yaklaşımlarıyla bu sonuç daha az yaygın hale gelmiştir. RA'da mortalite oranı, genel nüfusa göre yaklaşık iki kat daha yüksektir ve en sık ölüm nedeni iskemik kalp hastalığı ve enfeksiyonlardır. Ortalama yaşam süresi, RA olmayan bireylere kıyasla erkeklerde ortalama olarak 7 yıl, kadınlarda ise ortalama olarak 3 yıl daha kısadır. Mortalite riski; sistemik tutulum, düşük fonksiyonel kapasite, düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim seviyesi ve kronik kortikosteroid kullanımı gibi faktörlerle artmaktadır(129).

Düşük hastalık aktivitesi veya remisyona ulaşma, RA tedavisinin optimal hedefidir. Bununla birlikte tüm çabalara rağmen çoğu hasta tam remisyona ulaşamamaktadır. Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28) gibi bileşik indeksler, düşük hastalık aktivitesi ve remisyona ulaşma durumlarını sınıflandırmak için kullanışlı olsa da, klinik eklem muayenesinin sınırlamaları nedeniyle düşük dereceli sinovit tespit edilemeyebilir. Tam remisyona ulaşma, RA ile ilişkili tüm eklem ve ekstraartiküler inflamasyonun ve immünolojik aktivitenin tamamen yokluğu olarak sıkı bir

şekilde tanımlanmıştır. Bu nedenle, klinik çalışmalarda remisyonu tanımlamak ve standartlaştırmak önemlidir. Bu amaçla, ACR/EULAR RA'da remisyona kriterlerini (Tablo 2) belirlemiştir. İlginç bir şekilde yaygın olarak kullanılan DAS-28 indeksine yer vermemiştir (129,130).

Tablo 2. ACR/EULAR, Romatoid artrit remisyona kriterleri

Herhangi bir zamanda, hasta aşağıdakilerin hepsini sağlamalıdır:	
1.	Hassas Eklem Sayısı ≤ 1
2.	Şiş Eklem Sayısı ≤ 1
3.	CRP ≤ 1 mg/L
4.	Hasta Global Değerlendirme (PGA) ≤ 2 (0-10) **
Veya	
1.	Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) $\leq 3,3$

** 2022'de ACR/EULAR tarafından yayınlanan remisyona kriterleri revize edilmiştir. 2011'de yayınlanan kriterlerde PGA ≤ 1 iken PGA ≤ 2 olarak yeniden düzenlenmiştir (131).

2.1.9.3 Hastalık aktivitesi ölçümleri ve fonksiyonel değerlendirme

RA'lı hastaların takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi büyük önem taşır. Bu amaçla, günlük uygulamalarda eklem sayımlarını içeren bileşik ölçümler önerilmiştir. ACR iyileşme kriterleri, başlangıçtan itibaren değişimi en az %20 (ACR20, minimal yanıt), %50 (ACR50, orta yanıt) veya %70 (ACR70, büyük yanıt) olarak tanımlar. DAS28 gibi karmaşık hesaplamalarla kullanılan hastalık aktivite indekslerine kıyasla, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) ve klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) gibi yöntemler hastalık aktivitesini sürekli sayısal ölçeklerle yansıtarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu ölçümler ayrıca hastalık aktivite durumlarını (yüksek, orta, düşük ve remisyona) sınıflandırabilir. Remisyona ve düşük

hastalık aktivitesi, tedavi hedefleri olarak belirlenmiştir ve son zamanlarda ACR/EULAR yeni remisyon kriterleri geliştirmiştir (Tablo 2.2). Hastalığın yapısal ilerlemesinin değerlendirilmesi de son derece önemlidir. Bu nedenle, yılda bir kez radyografi yapılır ve fiziksel fonksiyon değerlendirmesi için her klinik ziyarette Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) kullanılır(2). Aktivite değerlendirmesinde toplamda yedi parametre kullanılır(132):

1. Hekim tarafından değerlendirilen ölçümler:

- Hassas eklem sayısı
- Şiş eklem sayısı
- Hastalık aktivitesinin genel değerlendirmesi

2. Hastadan alınan ölçümler:

- İşlevsel durum
- Ağrı
- Hastalık aktivitesinin genel değerlendirmesi

3. Laboratuvar ölçümü:

- Ya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
- Ya da C-reaktif protein (CRP)

2.1.9.3.1 Görsel Analog Skala (VAS)

Görsel Analog Skala (VAS), hem klinik çalışmalarında hem de araştırma ortamlarında ağrı şiddetini değerlendirmek için sıkça kullanılan bir ölçektir. Bir ağrı ölçeğinin geçerliliğini belirlemek için en önemli kriterlerden biri, ağrı tedavisi veya ağrıya neden olabilecek prosedürlerle ortaya çıkan değişiklikleri tespit etme yeteneğidir. VAS, "Hiç ağrı yok" ve "En kötü hayal edilebilir ağrı" ifadelerinin her iki ucunda bulunduğu 100 mm uzunluğundaki yatay bir çizgiden oluşur. Katılımcılardan deneyimledikleri ağrı şiddetini en iyi temsil eden yeri

işaretlemeleri istenir. VAS'ın yönetimi ve puanlaması hızlı ve basittir ve katılımcı yükü açısından minimum seviyededir (133,134).

2.1.9.3.2 DAS (Hastalık Aktivite Skoru) ve DAS-28

DAS, erken RA hastaların sık sık değerlendirildiği büyük bir prospektif çalışma kullanılarak geliştirilmiştir. İlk oluşturulan DAS, Ritchie Eklem İndeksi (RAI) ve 44 şişmiş eklem sayısı gibi kapsamlı eklem sayımlarını içermekte olup, ek olarak ESH ve VAS gibi ek değişkenleri kapsamaktadır. 1995 yılında geliştirilen orijinal 28 eklemlik Hastalık Aktivite Skoru (DAS28) kriteri, şişmiş eklemlerin sayısı, hassas eklemlerin sayısı, hastanın VAS ve ESH gibi dört bileşeni içerir. ESH kullanılarak doğrulanmış DAS28'in (DAS28-ESH) geçerli eşik değerleri, remisyon için 2.6, düşük hastalık aktivitesi için 3,2 ve yüksek hastalık aktivitesi için 5,1 olarak belirlenmiştir (Tablo 2.3). Fransen ve diğer araştırmacılar tarafından 2004 yılında önerilen DAS28-CRP, DAS28-ESH yerine CRP kullanılarak hesaplanmıştır ve bu öneri, DAS28-ESH için geçerli olan aynı eşik değerlerinin doğruluğunu teyit etmiştir. Bu önerinin temel nedenleri arasında, ESH'nin çeşitli faktörlerin etkisi altında olması ve CRP'nin inflamasyondaki kısa süreli değişikliklere daha duyarlı olması yer almaktadır. Birçok ülkede, biyolojik ajanların başlatılmasına ve sürdürülmesine karar verilmesi için DAS28 kesim değerleri kullanılmaktadır ve tedaviye yanıtı belirlemektedir ancak hangi DAS28 indeksinin kullanılması gerektiği konusunda kesinlik yoktur(135–137). Hesaplamada kullanılan formül şu şekildedir(138):

$$\text{DAS28-CRP} = (0.56 * \sqrt{(\text{hassas eklem sayısı})} + 0.28 * \sqrt{(\text{şişmiş eklem sayısı})} + 0.36 * \ln(\text{CRP, mg/L} + 1) + 0.014 * \text{hasta global} + 0.96)$$

Tablo 3. DAS-28, hastalık aktivite değerlendirmesi

DAS28 Skoru	Hastalık aktivitesi
<2.6	Remisyon
≥ 2.6 <3.2	Düşük aktivite
≥ 3.2 ≤ 5.1	Orta derece aktivite
>5.1	Yüksek aktivite

2.1.9.3.3 Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

1978'den beri kullanılan HAQ, RA hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için standart bir ölçüm aracı olarak kabul edilmektedir. Bu anket, hastaların geçen haftaki günlük yaşam aktiviteleriyle karşılaştığı zorlukları belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Anketin içeriği giyinme, kalkma, yeme, yürüme, hijyen, ulaşma, kavrama ve işler yapma gibi belirli fonksiyonları kapsayan sekiz farklı kategoriden oluşmaktadır ve toplamda 20 sorudan meydana gelir. Her kategori, içerisinde bulunan aktivitelerin en yüksek zorluk seviyesine eşit olan bir puan alır. Puanlama işlemi, aktivitelerin zorluk derecelerini 0 (hiç zorluk çekmeden), 1 (biraz zorlukla), 2 (çok zorlukla) ve 3 (yapamam) şeklinde değerlendirir. Yardımcı cihaz kullanımı durumunda, minimum 1 puan verilirken, bir kişinin yardımı gerektiğinde minimum 2 puan ve hem cihaz hem de kişi yardımı gerektiğinde ise maksimum 3 puan verilir. Anket sonucunda elde edilen toplam skor 0 ile 60 arasında değişir, ardından 20'ye bölünerek 0 ile 3 arasında bir toplam skor elde edilir. Skorun artması, daha düşük bir sağlık durumunu işaret eder. HAQ anketi, fonksiyonel durumu değerlendirmenin yanı sıra, hastaların yaşam kalitesini tahmin etmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta daha yüksek HAQ skorlarının mortalite ile ilişkilendirildiği ve daha düşük HAQ skorlarının tedaviye olumlu yanıtlarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir(139,140).

2.1.9.3.4 Kısa Form-36 (SF-36)

RA hastalarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan SF-36 ölçeği, güvenilir ve geçerli bir ölçektir. Bu ölçek, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık durumu, canlılık, sosyal fonksiyon, duygusal rol ve ruh sağlığı olmak üzere toplam 8 farklı alt ölçekten oluşur. İlk dört ölçek, anketin fiziksel bileşenini; sonraki 4 ölçek ise mental bileşenini temsil eder. Her yaşam kalitesi alanı için test edilen her öge puanlanıp toplanır ve standart SF-36 puanlama algoritmaları kullanılarak 0 (en kötü) ile 100 (en iyi) arasında bir ölçeğe dönüştürülür. Fiziksel ve mental özet bileşen ölçeği, geliştiriciler tarafından tanımlanan algoritmaya göre hesaplanır. RA'da artmış ağrı düzeyleri, hastalık aktivitesi ve azalmış fiziksel fonksiyonun sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilendirildiği bilimsel çalışmalar tarafından gösterilmiştir. Koçyiğit ve çalışma arkadaşları tarafından Türkçeye çevrilen ölçeğin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, 50 osteoartritli ve 50 bel ağrılı hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. (141–143).

2.1.9.3.5 ABILHAND RA El Fonksiyon Anketi

ABILHAND El Fonksiyon Anketi, el becerisinin değerlendirilmesinde bireylerin algılarına dayalı bir ölçüm aracı olarak geliştirilmiştir. Bu ölçüm aracı, el aktivitelerini en iyi şekilde temsil eden envanterlere odaklanmış ve çeşitli aktivitelerin çeşitliliğini artırmak amacıyla tasarlanmıştır. İlk versiyonunda 56 öge içeren ABILHAND anketi, Durez ve ekibi tarafından 27 ögeye indirgenmiştir. ABILHAND-RA (TR) ise, 27 yaygın manuel aktivite ögesinden oluşan bir envanter kullanılarak değerlendirilmekte ve puanlama sistemi olarak 0 (imkansız), 1 (zor), 2 (kolay) olarak skorlanmaktadır. Toplamda 0-54 puan aralığında değerlendirilmektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça, ABILHAND-RA (TR) puanlarının daha fazla etkilendiği gözlemlenmiştir. DAS28 ve ABILHAND-RA (TR) puanları arasında ise

benzer şekilde ılımlı düzeyde ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular, ABILHAND ölçeğinin RA hastalarında tıbbi tedaviye duyarlı, alt gruplar arasında değişmeyen ve geçerli bir ölçüm aracı olduğunu doğrulamaktadır. Sonuç olarak, ABILHAND ölçeği, RA hastalarında manuel yetenek iyileşmesinin değerlendirilmesi ve takibi için kullanılabilecek uygun bir ölçüm aracı olarak öne çıkmaktadır(144,145).

2.1.9.3.6 Modifiye Sharp Heijde Skoru (MSHS)

Van der Heijde tarafından modifiye edilmiş Sharp skoru (MSHS), RA hastalığının el ve ayak röntgenlerindeki ciddiyetini belirlemek ve eklem erozyonu ile eklem aralığı daralmasının farklı seviyelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Eller ve bileklerde 32 eklem ile ayaklarda 12 eklemde eklem erozyonları değerlendirilir. Her bir eklem için erozyon puanları, ellerde ve bileklerde 0 ile 5 arasında, ayaklarda ise 0 ile 10 arasında değişmektedir. Eklem aralığı daralması, ellerde ve bileklerde 30 eklemde ve ayaklarda 12 eklemde değerlendirilir. Eklem aralığının daralması için 0 ile 4 arasında bir ölçek kullanılmaktadır: 0 puanı eklem aralığında daralma olmadığını, 4 puanı ise el veya ayakta ankiloz olduğunu gösterir. Maksimum toplam erozyon puanı 280, maksimum toplam eklem aralığı daralması puanlarının toplamı ise 168'dir. Toplam puan, toplam erozyon ve toplam eklem aralığı daralması puanlarının toplamıdır ve maksimum 448'e kadar ulaşabilir. Yüksek skor değeri, daha fazla eklem hasarı anlamına gelir. Bu nedenle, mSHS, RA hastalığının görüntüleme tabanlı değerlendirmesinde önemli bir ölçüttür (146–148).

2.1.10 Tedavi

2.1.10.1 Non farmakolojik tedavi

Risk faktörlerinin tanımlanması, RA gelişimini önleme stratejileri için önemli araçlar sunar. RA riski altındaki bireylerin taranması, hastalığın insidans ve prevalansını azaltmaya

yardımcı olabilir. Bu kapsamda, aile üyeleri, RA hastalarının ikizleri ve seropozitif bireyler gibi risk altındaki kişilerin yakından izlenmesi gerekmektedir. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının hedefleri arasında anksiyete ve depresyonun azaltılması, ağrının hafifletilmesi ve hareketliliğin artırılması yer alır. RA hastalarında depresyon, anksiyete ve ağrının hastalık aktivitesi ve kötü fonksiyonel durumla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Eklem cerrahisi, RA'nın ciddi evrelerinde yalnızca kullanılır ve cerrahi müdahalelerin amacı ağrının hafifletilmesi ve eklem fonksiyonunun geri kazanılmasıdır. Son dönemde cerrahi alanında yaşanan ilerlemelerle birlikte, çeşitli prosedürler arasında tens sinovektomi, radyo sinovektomi, artroskopi, osteotomi, eklem kaynağı, metatarsal baş eksizyon artroplastileri ve total eklem değiştirme bulunmaktadır. Bilimsel kanıtlara bakıldığında masaj, pozisyon alma, sıcak ve soğuk terapi, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve progresif kas gevşetme gibi tamamlayıcı terapilerin farmakolojik olmayan ağrı yönetiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, farmakolojik olmayan tedavilerin terapötik başarısını artırmak için farmakolojik tedavilerle birleştirilmesi önerilmektedir(149).

2.1.10.2 Farmakolojik tedavi

Son 20 yılda RA tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır, bu da tedavi seçeneklerinin değişmesine yol açmıştır. Bu gelişmeler arasında, erken dönem RA tedavisinde birinci tercih olarak hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olarak metotreksatın öne çıkması, yalnız veya metotreksatla birlikte kullanılabilen yeni ve son derece etkili biyolojiklerin geliştirilmesi ve metotreksatın tek başına etkinliğinin kanıtlanması yer almaktadır. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), prednizon ve metilprednizolon gibi glukokortikoidler, konvansiyonel DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar olarak olarak gruplandırılır. Kombinasyon DMARD rejimlerinin, metotreksat ile tek başına tedaviye göre üstünlüğü kanıtlanmıştır. Bazı hastalar tek bir DMARD ile yeterli hastalık

kontrolü sağlayabilirken, RA'nın çoğu vakasında etkili hastalık aktivitesini yönetmek için bir kombinasyon DMARD rejimi gereklidir. İlaçların ve bunların kombinasyonlarının seçimi, bireysel hasta faktörlerine, hastalık aktivitesine ve ilaçla ilişkili toksisitelerin veya eşlik eden hastalıkların ortaya çıkmasına bağlı olarak değişebilir. Genel olarak, RA'nın yönetimi, hastalık aktivitesinin düzenli olarak değerlendirilmesini, uygun ilaç seçimini ve tedaviye yanıtı ve tolere edilebilirliği temel alarak ayarlamalar yapılmasını içeren kapsamlı bir yaklaşımı gerektirir(129).

2.1.10.2.1 Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), siklooksijenaz (COX) inhibitörleri olup, prostaglandin üretimini engelleyerek ağrı ve inflamasyonu azaltırlar. Ancak, COX enzimi yalnızca iltihaplı bölgelerde değil, aynı zamanda gastrik mukozada da bulunur ve burada gastropatik prostaglandinlerin üretimini uyarır. COX enziminin iki izoformu, COX-1 ve COX-2 olarak ayrılır. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin esas olarak COX-2'nin inhibisyonundan kaynaklandığını, gastrointestinal advers etkilerin ise COX-1'in inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(150).

NSAİİ'ler, hem oral hem de topikal olarak kullanıldığında, artrit hastalarının ağrısını tedavi etmede son derece etkili analjeziklerdir. Ancak, NSAİİ kullanımının ana dezavantajlarından biri, özellikle peptik ülserasyon, kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen yan etki profili olarak kabul edilir. Antiplatelet, antikoagülan ve uzun süreli kortikosteroid tedavisiyle eşzamanlı kullanımı, NSAİİ'ye bağlı gastropatinin riskini daha da artırır(151,152).

2.1.10.2.2 Glukokortikoidler

RA hastalarının tedavisinde glukokortikoidler hala sıkça kullanılan bir tedavi yöntemidir. Güncel tedavi önerilerine göre, hastalar genellikle hastalığın aktivitesini kontrol altına almak amacıyla, düşük ila orta düzeyde dozlarda glukokortikoid köprü tedavisi ile birlikte DMARD'lar kullanmaktadır. Bu tedavi protokolünde, başlangıçta prednizolon eşdeğerinde 10-20 mg/gün dozda kullanılması önerilmektedir. Bu süreçte, mümkün olan en düşük doza indirilerek, 3 ay içinde prednizolonun günlük $\leq 7,5$ mg doza eş değerine düşürülmesi hedeflenir. Ancak, RA hastalarının %30 ila %60'ı uzun süreli glukokortikoid kullanımına devam etmektedir. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin kullanımı enfeksiyon riskini artıracabileceği gibi, kilo alımı, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve özellikle yüksek dozlarda osteoporoz gibi bir dizi riski de beraberinde getirebilir(153). Başlangıçta düşük doz prednizonun MTX temelli tedavi stratejisine eklenmesinin, RA tedavisinde erozyonlu eklem hasarının ilerlemesini, hastalık aktivitesini, fiziksel sakatlığı, erken dönemde biyolojik ajanlarla tedavi gereksinimini ve toksisiteyi azaltıcı etkileri bulunmaktadır (154).

2.1.10.2.3 Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar)

RA, erken değerlendirme, doğru teşhis ve etkin yönetim gerektirir. Kılavuzlar, RA tedavisinin farklı yönlerini ele alır ve bu kapsamda konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD'lar), biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD'lar) gibi çeşitli ilaçları içerir.

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar; metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin ve sulfasalazini içermektedir. Biyolojik DMARD'lar arasında TNF inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab pegol, etanercept), T hücre kostimülatör inhibitörü (abatacept), IL-6 reseptör inhibitörleri (tosilizumab) ve anti-CD20 antikoru (rituksimab)

bulunmaktadır. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ise, JAK inhibitörleri (tofasitinib, barisitinib, upadacitinib) olarak sıralanmaktadır. Üçlü tedavi, hidrosiklorokin, sulfasalazin veya metotreksat veya leflunomid kullanımını ifade etmektedir.

Tedavi kararları, seçilen DMARD'ların etkinliği ve tolere edilebilirliği üzerine 3 ay gibi bir sürede yeniden değerlendirilmelidir. Hedef, düşük hastalık aktivitesini en aza indirmek ve remisyon durumunu sağlamaktır. Hastaların tedavinin dozunu azaltmaya başlamadan en az 6 ay boyunca hedefte (düşük hastalık aktivitesi veya remisyon) takip edilmesi önerilmektedir(155).

2.1.10.2.3.1 Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD'ler)

Metotreksat (MTX)

Metotreksat (MTX), RA tedavisinde sıklıkla kullanılan en etkili konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (csDMARD) olarak kabul edilmektedir. RA yönetiminde ilk tercihtir, tek başına veya diğer DMARD'larla birlikte kullanılabilir. Folinik asidin yapısal bir analogu olarak işlev görür ve güçlü anti-enflamatuar ve anti-proliferatif özelliklere sahiptir(156). Optimal kanıta dayalı öneriye göre, metotreksata haftalık 15 mg dozda oral başlanmalıdır. Ardından, haftada 5 mg'lık artışlarla doz yükseltilmeli ve haftada 25-30 mg veya en yüksek tolere edilebilir doza ulaşana kadar devam edilmelidir. Ancak çok aktif, çoklu risk faktörleri olan poliartritli hastaların, tedaviye parenteral yolla başlamalarının daha faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yaşlı hastalarda dozajın dikkatle yönetilmesi gerekmektedir(157).

Hastaların yaklaşık olarak %10-30'u, advers ilaç reaksiyonlarının meydana gelmesi nedeniyle MTX tedavisini durdurmak zorunda kalır. Başlıca gelişen ilaç reaksiyonları, mukozit,

bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır. En ciddi yan etki olan hipersensitivite pnömoniti, MTX tedavisinin erken dönemlerinde ortaya çıkar. Günümüzde folik asidin MTX ile birlikte kullanımı standart bir tedavidir. Gastrointestinal sistem gibi hızla bölünen dokular, folat eksikliğine daha duyarlıdır ve bu nedenle folik asit takviyesi, toksisiteden korunmaya yardımcı olacaktır(158,159)

Leflunomid (LEF)

Leflunomid, RA tedavisi için geliştirilmiş bir izokzol türevidir ve tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Uygulandığında, aktif bir metabolit olan teriflunomide dönüşür. LEF'in antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinin temel mekanizması, pirimidin biyosentez yolundaki dihidroorotat dehidrogenazın güçlü bir şekilde inhibe edilmesiyle gerçekleşir ve bu durum T hücrelerinin proliferasyonunda azalmaya neden olur(160). Tedavi yaklaşımı açısından, leflunomidin yükleme dozu olmaksızın oral yoldan günde tek doz 20 mg kullanımı önerilmektedir. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar arasında gastrointestinal semptomlar, yüksek karaciğer enzimleri, hafif alerjik reaksiyonlar, geçici alopesi, enfeksiyonlar, döküntü, kilo kaybı ve hipertansiyon yer almaktadır. Gastrointestinal semptomlar arasında sık bildirilen ise ishaldir. En önemli advers etki ise hepatotoksisitedir. Ayrıca leflunomid gebelikte ve emziren kadınlarda kontrendikedir(161–163).

Sulfasalazin

Sülfasalazin, sülfonamid (sülfapidrin) ve mesalazin (mesalamine, 5-aminosalisilik asit) kombinasyonundan oluşan bir ön ilaçtır(164). Sülfasalazin, RA tedavisinde yaygın olarak ikinci basamak bir ilaçtır. Sülfasalazin advers etkileri, nispeten yaygın görülen gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi anormallikleri ile nadir görülen ciddi hematolojik ve karaciğer yan etkilerini içermektedir. Sülfasalazinin en yaygın yan etkisi bulantıdır ve genellikle tedavinin başlangıcında veya dozaj artırıldığında geçicidir. Bu nedenle, ilacın dozunun kademeli olarak

artırılması önerilmektedir. Sülfasalazin genellikle günlük 2 g'lık dozlar halinde reçete edilmektedir. Tedavinin ilk 12 haftasında beyaz kan hücresi sayısı ve karaciğer transaminazlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir(165,166).

Hidroksiklorokin (HCQ)

Hidroksiklorokin (HCQ), bir 4-aminoquinoline türevi olan sentetik bir antimalaryal ajandır. RA yönetiminde yaygın olarak kullanılan bir csDMARD'dır. Diğer herhangi bir DMARD ile birleştirilebilir ve birçok çalışmada kombinasyon tedavisinin bir parçası olmuştur. Tedavi etkinliğine ulaşması 1 ay ile 6 ay arasında değişebilir(167). Antimalaryal ilaçların en yaygın yan etkileri bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlardır. Özellikle uzamış QT aralığı ve kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler etkiler gözlemlenmiştir. Uzun süreli HCQ tedavisine başlayan tüm hastaların, ilacı almaya başladıktan sonraki ilk yıl içinde temel bir oftalmolojik muayene geçirmesi gerekmektedir. Diğer yandan, gebelerde HCQ tedavisi güvenlidir ve tedaviye ara verilmemelidir. EULAR güncel kılavuzları, hidroksiklorokin için günlük 200-400 mg (5 mg/kg/gün) dozda kullanımını önermektedir(163,168,169).

2.1.10.2.3.2 Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD'lar)

Biyolojik DMARD'lar, son 20 yılda RA tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. Geleneksel DMARD'lara yanıt vermeyen hastaların oranı, yaklaşık olarak %30-%50 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu durumda, MTX monoterapisi veya diğer geleneksel DMARD'larla birlikte 2-6 ay süreyle kullanımı sonrası yetersiz bir yanıt alındığında, bDMARD'lar düşünülmelidir. Biyolojik DMARD'lar, inflamatuvar veya bağışıklık yollarını hedefleyen antikorlardan oluşmaktadır ve genellikle infüzyon veya subkutan enjeksiyon

yoluyla uygulanmaktadır. Bu biyolojik ajanlar arasında infliximab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol gibi TNF inhibe eden monoklonal antikor veya reseptör antagonist terapiler bulunmaktadır. RA tedavisinde etkili olan diğer biyolojik ajanlar arasında T-hücre reseptörü CTLA4 (abatacept), CD20 (rituksimab), IL-6 reseptörünü (tosilizumab ve sarilumab) hedefleyen tedaviler yer almaktadır.

Biyolojik DMARD'lar, genellikle csDMARD'larla birleştirilmelidir. Bu kombinasyon, tedavi etkinliğini artırabilir ve ilaç antikorlarının gelişimini azaltabilir. Ancak, tüm biyolojik DMARD'lar bağışıklık fonksiyonunu etkiler ve enfeksiyon riskini artırır. Bu ilaçlar, yaygın (pnömoni, selülit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi) ve yaygın olmayan (tüberküloz ve fungal enfeksiyon gibi) enfeksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, bDMARD'lar ciddi enfeksiyon riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve aktif, ciddi enfeksiyon varlığında tercih edilmemelidir. İlaç başlatılmadan önce, tüberküloz ve viral hepatit taraması yapılmalıdır. Hastaların influenza ve pnömokok aşısı yaptırması önerilirken, canlı zayıflatılmış herpes zoster aşısı biyolojik DMARD başladıktan sonra önerilmemektedir(75,170).

TNF-alfa inhibitörleri

TNF-alfa inhibitörleri, intravenöz infliksimab ve subkutan adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept ve golimumab gibi beş tedavi ajanından oluşmaktadır. RA için onaylanmış beş anti-TNF ajanından üçü tam monoklonal antikorlardır: İnfliksizimab, Adalimumab ve Golimumab. Diğer ikisi ise birleşik bir protein olan Etanercept ve polietilen glikol ile konjuge edilmiş antikor Fab fragmenti olan Sertolizumab'dır. Bu ajanlar, TNF-alfa'yı nötralize ederek bu sitokin tarafından indüklenen inflamatuvar süreçleri etkin bir şekilde baskırlar ve bunun sonucunda eklem iltihabını, kıkırdak ve kemik hasarını azaltırlar. TNF-alfa inhibitörleri, MTX veya diğer DMARD'larla birlikte kullanılabileceği gibi, tsDMARD monoterapisine yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedaviler olarak da sıkça kullanılırlar. Ancak, bu klinik

etkinlik, enfeksiyon ve non-melanom cilt kanserlerine neden olabilir. En sık bildirilen ciddi yan etkiler, pnömoni ve selülit gibi enfeksiyonlardır. TNF-alfa inhibitörlerinin fetal dolaşıma çok az miktarda geçtiği göz önüne alındığında, gebelik boyunca tedaviye devam etmenin düşük riskli olduğu kabul edilmektedir. Sertolizumabın fetal dolaşıma daha az miktarda geçmesi nedeniyle, diğer TNF-alfa inhibitörlerine göre teorik olarak güvenlik avantajına sahip olabilir. Ayrıca TNF-alfa inhibitörleri, emziren annelerin bebekleri için güvenli kabul edilir(2,171,172)

Abatasept

Abatacept, T-hücre aktivasyonunu modüle etme yeteneğine sahip olan bir füzyon proteindir, IgG1'in Fc bölgesinden oluşur ve CTLA4'ün ekstrasellüler parçasıyla birleştirilmiştir. RA'da, onaylanmış tek T-hücre hedefli tedavidir ve benzersiz etki mekanizması nedeniyle diğer bDMARD'lara alternatif oluşturur. Mevcut endikasyonlar, csDMARD'lara veya TNF-alfa inhibitörlerine yanıt vermeyen RA hastalarında MTX ile birlikte abatacept kullanımını öngörmektedir. IV ve SC olmak üzere iki onaylı formülasyon bulunmaktadır ve her ikisi de benzer etkililik ve güvenlik profiline sahiptir. SC abatacept ile uzun süreli tedavi, ciddi enfeksiyonların, malignitelerin ve otoimmün olayların düşük insidans oranları ile ilişkilendirilmiştir(173).

Rituksimab (RTX)

CD20, 35 kDa'lık bir hücre yüzeyi fosfoproteini olup, erken pre-B hücre gelişimi sırasında ilk kez eksprese edilir. RTX ise CD20'ye özgü yüksek afiniteli bir şimerik monoklonal antikordur. 2006'dan bu yana, MTX ile birlikte, TNF-alfa inhibitörleri ile tedaviye dirençli aktif, orta ila şiddetli RA hastalarında kullanılmaktadır(174). RTX tedavisiyle ilişkilendirilen en zorlu yan etkilerden biri, yeni enfeksiyonların gelişimidir. Yeni enfeksiyonların gelişmesinin

yanı sıra, RTX ile temas sonrası kronik HBV reaktivasyonu dikkate alınmalıdır. RTX'nin RA tedavisi için kullanılan biyolojik ajanlar arasında progresif multifokal lökoensefalopati gelişme riski en yüksek olanıdır. Ayrıca, RTX uygulanan RA hastalarında hipogamaglobulinemi riski artmaktadır, bu da profilaktik intravenöz immünoglobulinlerin (IVIg) kullanımını gündeme getirmektedir. Bunun yanında RTX, gebelikte kontraendikedir. Bu nedenle, RTX tedavisi başlamadan en az 12 ay önce gebelik planlanması önerilmektedir(175).

Tosilizumab

Tosilizumab, RA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir IL-6 reseptör antagonisti olan bir bDMARD'dir. MTX ile daha önce tedavi edilmemiş olanlarda şiddetli, aktif ve ilerleyen RA'nın tedavisinde, ayrıca önceki tedaviye yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen yetişkinlerde orta ila şiddetli aktif RA'nın tedavisinde endikedir. Tavsiye edilen IV doz, 4 haftada bir 8 mg/kg'dir (maksimum 800 mg), SC doz ise haftada bir 162 mg'dır. IV ve SC tosilizumab tedavisinin yaygın yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon, artmış ALT seviyeleri ve hiperkolesterolemi bulunmaktadır. Nadir görülen yan etkiler arasında divertiküler perforasyonlar yer almaktadır. Tocilizumab, yeterli klinik çalışması olmaması nedeni ile gebelik sırasında sadece kesinlikle gerekli olduğunda kullanılmalıdır. IV ve SC formülasyonları, farklı hasta gruplarında etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından benzer sonuçlar vermektedir(176).

2.1.10.2.3.3 Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar (TsDMARD'lar)

RA tedavisinde, intraselüler inflamatuvar sinyal yollarını bloke eden küçük moleküller de alternatif bir biyolojik tedavi seçeneği olarak geliştirilmiştir. Bu bağlamda, en başarılı moleküllerden biri JAK inhibitörleridir. İnsanlarda, dört JAK (JAK1, JAK2, JAK3 ve non-reseptör tirozin-protein kinaz TYK2) bulunmaktadır. Bu kinazlar, tip I ve tip II sitokin

reseptörlerine bağlanır ve ekstraselüler sitokin sinyallerini ileterek STAT'ları etkinleştirir. Böylelikle, hücrel bağışıklık yanıtı aktive edilir(177).

Tofasitinib, oral kullanılan bir JAK inhibitörü olup JAK1, JAK2 ve JAK3'ü seçici olarak inhibe eder. Bu molekül, JAK1 ve JAK3'e karşı JAK2'ye göre işlevsel hücrel özgüllüğe sahiptir. Barisitinib ise, JAK1 ve JAK2'yi seçici olarak inhibe eden, ancak JAK3 ve tirozin kinaz 2'ye karşı aktivitesi azaltılmış bir JAK inhibitörüdür. Upadisitinib ise, JAK1'e karşı JAK2, JAK3 ve Tyk2'ye göre daha büyük bir seçicilik sağlamak üzere tasarlanmıştır. Şu ana kadar, tofasitinib, barisitinib ve upadisitinib, RA tedavisi için kullanılabilen JAK inhibitörleridir. JAK1 inhibitörü olan filgotinib ve JAK3-selektif inhibitör olan pefisitinin ise, FDA onayı için değerlendirilmektedir. Yapılan bir meta analizde pefisitinin 150 mg ve pefisitinin 100 mg'nin aktif RA için en etkili tedaviler olduğu önerilmiştir, bunu filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, tofasitinib 5 mg, upadisitinib 15 mg, barisitinib 4 mg izlemiştir(178).

JAK inhibitörleri, onaylanmış dozlarda nadiren klinik öneme sahip olmasına rağmen anemi ve sitopenilere neden olabilir. ORAL İzlem çalışması, tofasitinib kullanımının kardiyovasküler riski önemli ölçüde artırdığını gösterdi, ancak Kore'de yapılan bir çalışmada JAK inhibisyonu ve TNF-alfa inhibisyonu tedavi grupları arasında benzer bulundu. JAK inhibisyonu ile ilişkilendirilen enfeksiyonların çoğu bakteriyel olarak düşünülür ve riskleri biyolojik tedavi ile benzer gibi görünse de, viral enfeksiyonlarla ilgili çok farklı bir risk profili ortaya çıkmıştır. Herpes zoster virüsünün reaktivasyonu, en bilinen enfeksiyon komplikasyonudur. Nadir görülen bir yan etkisi de gastrointestinal perforasyondur. JAK inhibitörlerinin gebelik üzerindeki etkisi hakkında çok az bilgi mevcuttur(179,180).

2.2 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ (HAM)

Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinde yer alan hücre yüzey molekülleridir. Bu moleküller, selektin ailesi, integrin ailesi immünoglobulin ailesi ve kadherinler olmak üzere dört aileye ayrılmıştır (Tablo 4). Adezyon molekülleri, hücre göçü, hücre sinyalleşmesi ve hücrelerin bazal membranlara bağlanması gibi çeşitli hücresel işlevlerden sorumludur. Bir lökositin bir vasküler yapıdan çevresel doku içine geçebilmesi için önce endotelden kayması (rolling), ardından endotele sıkıca yapışması (adezyon) ve son olarak endoteli geçmesi (transmigrasyon) gerekmektedir. Bu üç adımın tamamında adezyon molekülleri yer alır.

RA'da adezyon moleküllerinin yüzeydeki ekspresyonu artar ve bu moleküller, periferik kandan lökositlerin sinoviyal dokuya göçünde önemli bir rol oynar. HAM, ayrıca romatoid eklemdeki iltihabın ilerlemesi için kritik olan hücrelerin sinyalleşmesi ve aktivasyonunda da rol oynar. Bu nedenle, eklem iltihabının oluşumundaki adezyon moleküllerinin önemi nedeniyle, RA tedavisinde yeni terapilerin hedeflerini oluştururlar(15,181).

Tablo 4. Hücre adezyon molekülleri ve ligandları

Aile	Moleküller	Ligandlar
Selektinler		
	L-selektin (LAM-1, Mel-14, CD62L)	Siyalize oligosakkaritler, GlyCAM-1
	E-selektin (ELAM-1, CD62E)	Siyalize Lewis-X
	P-selektin (PADGEM, CD62P)	Siyalize Lewis-X
İntegrinler		
	$\alpha 1\beta 1$ (VLA-1)	Laminin, kollajen
	$\alpha 2\beta 1$ (VLA-2)	Laminin, kollajen
	$\alpha 3\beta 1$ (VLA-3)	Laminin, kollajen, fibronectin
	$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4)	Fibronectin, VCAM-1
	$\alpha 5\beta 1$ (VLA-5)	Fibronectin
	$\alpha 6\beta 1$ (VLA-6)	Laminin

	α L β 2 (LFA-1)	ICAM-1, -2, -3, JAM-A
	α M β 2 (Mac-1)	ICAM-2, iC3b
	α X β 2	IC3b, fibrinojen
	α E β 7	E-kadherin
	α 4 β 7 (LPAM-2)	Fibronectin, VCAM-1, MadCAM-1
Ig Süper Ailesi		
	ICAM-1 (CD54)	LFA-1, MAC-1
	ICAM-2	LFA-1
	ICAM-3	LFA-1
	VCAM-1	α 4 β 1, α 4 β 7
	MadCAM-1	α 4 β 7, L-selektin
	CD-2	LFA-3
	CD31 (PECAM-1)	CD31 (PECAM-1)
Kadherinler		
	E-kadherin (Kadherin-1)	E-kadherin
	N-kadherin (Kadherin-2)	N-kadherin
	Kadherin-11 (Kadherin-11)	Kadherin-11

ELAM, endotel-lenfosit adezyon molekülü; GlyCAM, glikozilasyon bağımlı hücre adezyon molekülü; ICAM, intersellüler adezyon molekülü; JAM, bağlantısal adezyon molekülü; LFA, lenfosit fonksiyonla ilişkilendirilmiş antijen; MADCAM, mukozal adhesin hücre adezyon molekülü; VCAM, vasküler hücre adezyon molekülü; VLA, son derece geç antijen. (Kaynak 15 ve kaynak 190'dan uyarlanmıştır.)

2.2.1 Selektinler

Selektinler, lökositlerin bağlanma ve hareketi üzerinde kritik bir rol oynar. Bu aile, L-, P- ve E-selektin olmak üzere üç üyeden oluşur. Bu üyeler, yüksek oranda korunmuş bir ekstrasellüler N-terminal Ca^{2+} -bağımlı C-tipi lektin alanını paylaşırlar. Tüm selectinler, bir transmembran alan ve bir sitoplazmik kuyruk içerir. Farklı selectinler arasındaki temel yapısal fark, ortak tekrar birimlerinin sayısıdır. Bu selektinler, lektin alanları aracılığıyla, çeşitli musin benzeri glikoproteinlerde gösterilen sialil formları bağlar(182).

E-selektin (CD62E) ifadesi genellikle aktive endotel hücrelerine özgüdür. Ancak, deri mikrodamarları ve kemik iliği dışında, konstitüktif olarak ifade edilir. E-selektin için de novo mRNA ve protein sentezi gereklidir ve endotel hücrelerinin yüzeyindeki ifadesi IL-1 β veya

TNF- α tarafından tetiklenebilir. 4 saatte pik seviyeye ulaşır ve 24 saat sonra bazal seviyesine geri döner(183).

2.2.2 İntegrinler

İntegrinler, nonkovalent olarak birbirine bağlı heterodimerik hücre yüzeyi adezyon molekülleridir. Omurgalılarda, 18 α ve 8 β alt birimi, 24 bilinen $\alpha\beta$ çifti oluşturur. Bu alt birim çeşitliliği, ligand tanıma, iskelet bileşenlerine bağlanma ve sinyal iletim yollarına bağlanma açısından çeşitliliğe katkıda bulunur.

İntegrinler, lökositlerin vasküler yüzeylere yapışmasında ve rolling yapmasında kritik rol oynar. Hem $\alpha4$ hem de $\beta2$ integrinleri bu süreçlerde işlevseldir ve lökositlerin endotelial hücreler üzerindeki hareketi için önemlidir. Selektinler, lökositlerin endotele tutunmasında ilk adımı sağlayarak integrinlerin rolling ve adezyon işlevlerini gerçekleştirmelerine yardımcı olurlar(184,185).

2.2.3 İmmünoglobulin Süpergen Ailesi (IGSF)

İmmünoglobulin süper ailesi üyeleri (IGSF), bir dizi hücre yüzeyi reseptöründen oluşan bir protein ailesidir. Bu reseptörler, immünoglobulin benzeri amino asit domainlerine sahiptir ve bağışıklık sisteminin çeşitli yönlerinde önemli rol oynarlar. Endotel hücreleri tarafından ifade edilenler arasında ICAM1/2, VCAM ve MAdCAM gibi moleküller bulunurken, T-lenfositleri tarafından ifade edilenler arasında CD2, CD4 ve CD8 bulunmaktadır. Bu moleküller, genellikle immünoglobulin domainleri gibi katlanmış bir ila yedi adet ekstrasellüler domaine, tek bir transmembran heliksine ve hücre zarına molekülü bağlayan bir sitoplazmik alana sahiptir. Bu yapıları sayesinde hücreler arasında iletişimi sağlarlar ve hücre-hücre adezyonunda kritik işlevlere sahiptirler(186,187).

2.2.4 Kadherinler

Kadherinlar, kalsiyuma bağımlı yaklaşık 80'in üzerinde hücre adezyon molekülünden oluşan bir aileyi temsil eder. Bu moleküller, hücreleri bir araya getiren özel bağlantılar olan adherens bağlantıları ve desmozomları oluşturur. Kadherinler, hücre adezyonu yanı sıra sinyalleşme ve hücresel büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen adaptör ve sinyal iletim proteinleriyle etkileşime girer(187).

2.3 ROMATOİD ARTRİTTE SERUM ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN ROLÜ VE ENDOTELYAL ADEZYON MEKANİZMALARI

T lenfositlerinin inflamatuvar odaklara göçü, endotelyum ile lenfositler arasındaki adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreçlerde rol alan başlıca adezyon reseptörü molekülleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir. T lenfositlerinin endotelyum ile etkileşimi, mevcut modellerde farklı adımlarda çeşitli adezyon moleküllerinin rol aldığı bir "kademeli model" olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, T lenfositleri sinoviyositlerle etkileşime geçebilir ve bu süreçte LFA-1/ICAM-1 ve VLA-4/VCAM-1 adezyon yollarının rol aldığı gösterilmiştir. Sinoviyositler tarafından ifade edilen ICAM-1 ve VCAM-1 moleküllerine T hücrelerinin adezyonu muhtemelen ardışık olarak lenfositlerin eklem boşluğuna ve sinoviyal sıvıya dökülmesini aracılık etmektedir(188).

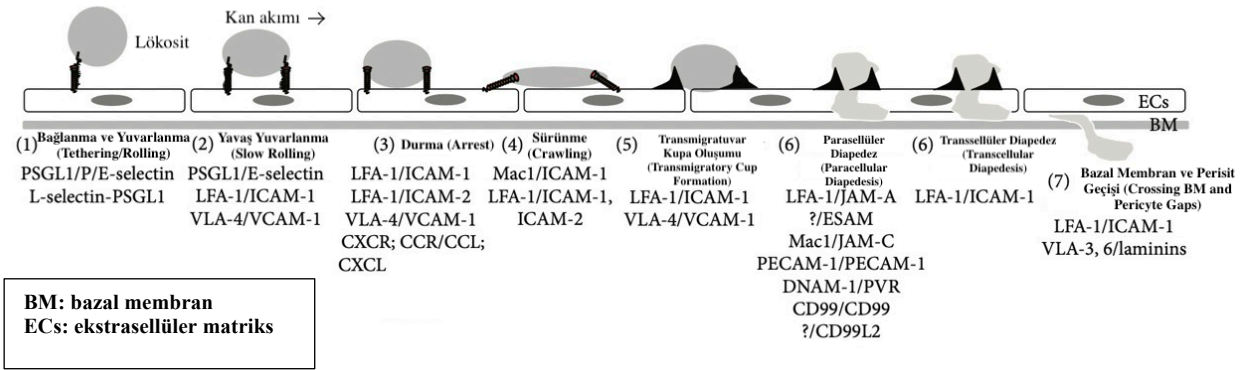
Lökosit diapedezi, parasellüler ve transsellüler olmak üzere iki ana yolla gerçekleşir. Bu süreçte ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi endotelial adhezyon molekülleri kritik rol oynar ve inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle bu moleküllerin ekspresyonu artar. Ayrıca, apikal yüzeydeki E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi çeşitli endotelial adhezyon molekülleri ile interendotelial bağlantılardaki PECAM-1 (CD31), CD99, JAM-A ve ICAM-2 gibi moleküller, transendotelial geçişte rol oynar. TNF-alfa, endotel hücrelerinde E-selektinin de novo sentezini

indükler. Bu durum, lökosit yüzeyinde bulunan sialil Lewis X ve benzeri yapılarla etkileşimini kolaylaştırarak lökosit-endotel etkileşimini destekler. IFN-alfa ve IL-4 gibi ajanlar sırasıyla ICAM-1 veya VCAM-1 ekspresyonunu düzenler. Bu, HAM ekspresyonu ile lökositler, endotel hücrenin yüzeyine çekilir ve bu sırada sıkı adezyon gözlenmeden önce integrinlerin aktivasyonu gibi ek adımlar gerçekleşmelidir. İntegrinlerin aktivasyonu, lökositlerin endotel hücresine sıkıca bağlanmasını ve ardından dokuya geçişini sağlar(189–191).

Lökositlerin dolaşımdan inflamasyon bölgesine göçü, dört ana aşamada gerçekleşen karmaşık ve koordine edilmiş bir olaydır: bağlanma ve yuvarlanma, aktivasyon, adezyon ve migrasyon. Her aşamada belirli moleküler olaylar rol oynar ve inflamasyonun etkin bir şekilde yönetilmesi için kritik öneme sahiptir.

1. Bağlanma ve Yuvarlanma (Tethering/Rolling): Selektinler lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve yuvarlanmasını başlatır. PSGL-1, P-selektin, E-selektin ve L-selektin bu aşamada önemli moleküllerdir.
2. Aktivasyon: Kemokinler salgılanır ve nötrofili aktive eder. IL-8 ve IL-8 reseptörü bu süreçte yer alır.
3. Sıkı Adezyon (Firm Adhesion): Integrinler ve ligandları (LFA-1, ICAM-1, ICAM-2, VLA-4 ve VCAM-1) etkileşime girerek sıkı adezyonu sağlar.
4. Migrasyon: Lökositler, dokulara göç eder. Bu aşamada Mac-1, ICAM-1 ve ICAM-2 gibi moleküller etkilidir.

Selektinler, kemokinler ve integrinler, lökositlerin doğru bölgeye yönlendirilmesinde merkezi rol oynar ve bu süreçlerin tam anlaşılması, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir(192).



Lökositlerin adezyon ve transmigrasyon sırasında endotel hücreleri ile etkileşimlerinin farklı aşamaları aşağıda gösterilmiştir. Her adımda bilinen adezyon reseptörü etkileşimleri listelenmiştir; ilk önce lökosit reseptörleri belirtilmiştir. Bilinmeyen ligandlar soru işaretleri ile temsil edilmiştir. Tüm reseptörler, morfolojik değişiklikler ve her iki hücre tipinin hareketi için gerekli olan kapsamlı aktin yeniden modellemesini kolaylaştırmak üzere aktin-bağlayıcı proteinler aracılığıyla aktin iskeletine bağlıdır (Kaynak 194'ten uyarlanmıştır.)

Şekil 1. Hücre adezyon moleküllerinin etki mekanizması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.07.2023 tarihli, 310 sayılı ve 2023/215 karar no'lu onayı ile Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran, RA tanısıyla takipli olan hastalar arasında yapılmıştır. Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş ve rızaları alınmıştır. Çalışmada kullanılan E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 biyokimyasal kitlerin temini için Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği Eğitim Planlama Kurulu'nun 04.08.2023 tarihli, 2023/123 no'lu kararı ile mali destek verilmiştir. Çalışma süresi boyunca Kasım 2013'te açıklanan Helsinki Bildirgesinde belirtilen etik kurallara uyulmuştur.

3.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE TASARIMI

Çalışmamıza 140 katılımcı dahil ettik. Hasta grubu Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA olarak sınıflandırılan 80 RA tanılı hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran 60 sağlıklı bireyden oluşturduk. Yaptığımız çalışmada koroner arter hastalığı, tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus, aktif veya kronik enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, Evre 3-5 kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, evre 1-4 kalp yetmezliği, geçirilmiş bypass/greft cerrahi öyküsü, gebelik, 18 yaş altında ve 65 yaşının üstündeki hastaları dışlama kriteri olarak belirledik. Bu kriterleri sağlayan 18 yaş üstü ve 65 yaş altı hasta grubunu DAS28-CRP 'ye göre sınıflandırdık. Sınıflandırma 1'e göre remisyon ve düşük hastalık aktivitesine sahip hastalar "Grup A" olarak, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar ise "Grup B" olarak sınıflandırılmıştır. Kontrol grubu ise "Grup C" olarak belirlenmiştir. Sınıflandırma 2'ye göre hastalar, DAS28-CRP skoruna göre remisyon (<2,6), düşük hastalık aktivitesi (2,6-3,2),

orta hastalık aktivitesi (3,2-5,1) ve yüksek hastalık aktivitesi ($>5,1$) olmak üzere dört farklı kategoriye ayrılmıştır. Ayrıca hasta grubundaki katılımcıları RF veya Anti-CCP pozitifliğinde seropozitif, ikisinin de negatif olduğu durumda seronegatif olarak gruplandırdık. Romatoloji polikliniğine başvuran hastaların demografik bilgilerini, laboratuvar ve klinik bulgularını ve hastalık aktivitelerini değerlendirmek için Romatoid Artrit Takip Formu oluşturduk (Ek 1). Tüm hastaların anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra hastalık aktivitesi için DAS-28-CRP, sabah tutukluğu süresi, ağrı ve sabah tutukluğu şiddeti için VAS ağrı skoru, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri için HAQ anketi ve SF-36 anketi, el fonksiyonlarını değerlendirmek için ABILHAND-RA El Sonuç Anketini yaptık. Hastalardan rutin biyokimyasal ve hormonal incelemeler alınan kanlar dışında çözünebilir adezyon molekülleri ölçümü için 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 5 ml kan aldık. Hasta grubunun el ve ayak grafileri çekildi. Çekilen grafiler bir romatoloji uzmanı değerlendirilip modifiye Sharp Heijde Skoru (MSHS) hesaplandı.

3.2 KULLANILAN ARAÇLAR

3.2.1 Romatoid artrit takip formu

Hastaların demografik bilgileri, boy, kilo, vücut kitle indeksleri, RA hastalık süresi, hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), vizüel analog skalası (VAS), sabah tutukluğu süresi ve şiddeti, eşlik eden hastalıkları, geçirmiş oldukları operasyonlar, kullandığı ilaçlar, RA tedavisi için önceden kullandığı ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulandı (Ek 1). Alınan kanlardan çalışılan biyokimyasal ve hormonal değerlendirme için istenen tetkiklerden ise RF, Anti-CCP, ESH, CRP, albümin sonuçları kaydedildi.

3.2.2 Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı ve sabah tutukluğu şiddetini değerlendirmek için kullanıldı. Hastalardan, hissettikleri ağrıya ve sabah tutukluğunun şiddetine göre 0 ila 100 arasında (0= yok, 100= en şiddetli) ayrı şekilde puan vermeleri istendi.

3.2.3 Hastalık Aktivite Skoru 28-CRP (DAS 28-CRP)

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS28-CRP skoru kullanıldı.

DAS28-CRP= $(0.56 \cdot \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}} + 0.28 \cdot \sqrt{\text{şişmiş eklem sayısı}} + 0.36 \cdot \ln(\text{CRP, mg/L} + 1) + 0.014 \cdot \text{hasta global} + 0.96)$ formülü kullanılarak hesaplandı(138)(Ek 2).

3.2.4 Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

Toplamda 20 sorudan meydana gelen ve 8 farklı kategoriden oluşan anket puanlandı. Puanlama işlemi, aktivitelerin zorluk derecelerini 0 (hiç zorluk çekmeden), 1 (biraz zorlukla), 2 (çok zorlukla) ve 3 (yapamam) şeklinde değerlendirilir. Anket sonucunda elde edilen toplam skor 0 ile 60 arasındaydı, ardından 20'ye bölünerek 0 ile 3 arasında bir toplam skor elde ettik. Skorun artmasını, daha düşük bir sağlıklı olma durumunu yansıtır (Ek 3).

3.2.5 Kısa Form-36 (SF-36)

RA hastalarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan SF-36 ölçeği, dört fiziksel alt ölçek (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık durumu), dört mental alt ölçekten (canlılık, sosyal fonksiyon, duygusal rol, ruh sağlığı) olmak üzere toplam 8 farklı alt ölçekten oluşmaktadır. Her yaşam kalitesi alanı için test edilen her öge puanlanıp toplanıp standart SF-36 puanlama algoritmaları kullanılarak 0 (en kötü) ile 100 (en iyi) arasında bir ölçeğe dönüştürülür (Ek 4). SF-36 skorlarının daha yüksek olması, daha düşük yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerini yansıtır.

3.2.6 ABILHAND RA El Fonksiyon Anketi

ABILHAND-RA (TR) El Fonksiyon Anketi, 27 yaygın manuel aktivite ögesinden oluşur ve puanlama sistemi olarak 0 (imkansız), 1 (zor), 2 (kolay) olarak skorlanır. Anket, toplamda 0-54 puan aralığında değerlendirildi. ABILHAND-RA (TR) puanlarının daha yüksek olması, el fonksiyonlarının daha iyi olduğunu gösterir (Ek 5).

3.2.7 Modifiye Sharp Heijde Skoru (MSHS)

Modifiye Sharp Heijde skorlamasında, eller ve bileklerde 32 eklem ile ayaklarda 12 eklemde eklem erozyonları ve eklem aralığında daralma değerlendirilir. Her bir eklem için erozyon puanları, ellerde ve bileklerde 0 ile 5 arasında, ayaklarda ise 0 ile 10 arasında skorlanır. El ve ayaklarda eklem aralığının daralması için 0 ile 4 arasında puanlanır. Maksimum erozyon puanı 280, maksimum eklem aralığı daralması puanı 168 ve maksimum mSHS skoru 448 olarak hesaplanır. Yüksek skorlar, daha fazla eklem hasarı olduğunu gösterir (Ek 6).

3.3 KAN ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ VE SAKLANMASI

Dahil edilen tüm katılımcılardan sabah saat 8.30- 10:00 arasında ve 8 saat açlığı takiben hastanemiz kan alma biriminde kan numuneleri alınmıştır. Hastaya uygun pozisyon verilerek turnike uygulanmış turnikenin 1 dakikadan uzun süre uygulanmamasına dikkat edilmiştir. Hasta kan almasında kelebek set ve istenilen testlere göre uygun vakumlu tüpler kullanılmıştır.

Hormon ve biyokimya ölçümleri için sarı kapaklı jel separatörlü tüp (BD Vacutainer SST ii 5 mL Serum separatör tüp (Plymouth, Birleşik Krallık) numune almakta kullanılmıştır.

Örnekler kan alma işleminden sonra bekletilmeden Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına teslim edilmiştir. Sarı kapaklı tüplerdeki numuneler hormon ve biyokimya ölçümleri için 10 dakika boyunca 1300 gram kuvvetinde santrifüjlenmiştir. Numuneler bekletilmeden RF, Anti-CCP, CRP, ESH, albümin ölçümü

yapılmıştır. Hücre adezyon molekülleri (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) ölçümü daha sonra yapılmak üzere numunelerden 2 ml serum ayrılarak -80 °C derin dondurucuya kaldırılarak saklanmıştır.

3.3.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızının Çalışılması

ESH, BD Vacutainer ESR tüplerine alınan kanlar ile Alaris ALS100 cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.3.2 Biyokimya tetkiklerinin Çalışılması ve Yöntemleri

CRP, Abbott C-16000 tam otomatik biyokimya analizörü (Abbott Diagnostic, Abbott Park, IL, ABD) kullanılarak çalışıldı. Tüm tetkikler cihaz üretici firmasına ait kitler ile çalışılmıştır. CRP immünoturbidimetrik yöntem ile ölçülmektedir. Numuneye spesifik antikor eklenerek 340 nm dalga boyunda turbidimetrik ölçüm ile sonuç verilir.

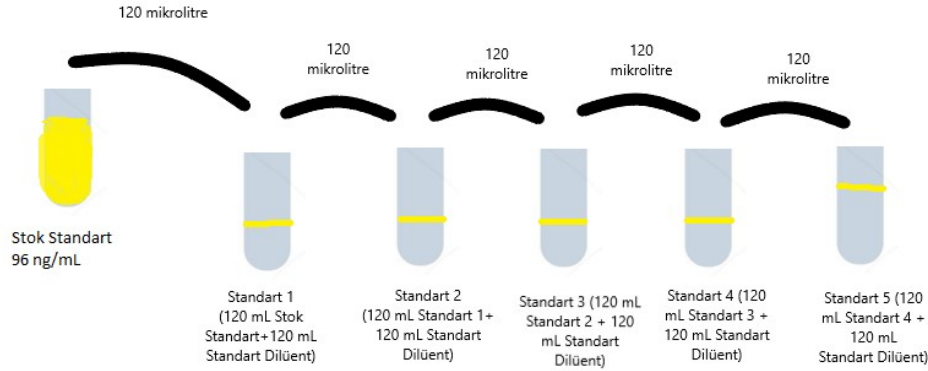
3.4 ELISA ANALİZİ

ELISA ölçümü için BT-LAB markalı E-SELEKTİN, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 ELISA Kit'i kullanıldı. -80 °C'den çıkarılan örnekler protein denatürasyonunu engellemek amacıyla kademeli olarak çözündürüldü. Donmuş serum örnekleri 24 saat 2-8 °C'de tutulup çözülmüş; daha sonra tüm örnekler vortex karıştırıcı kullanılarak tek tek homojenize edilerek analize uygun hale getirildi.

Ölçüm için takip edilen adımlar özetle şu şekildedir:

E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 kiti şu basamakları takip edilerek çalışılmıştır:

1. ELISA kiti ile birlikte sağlanan 96 ng/mL konsantrasyonundaki stok standart 1:2 şeklinde standart dilüent kullanılarak seri dilue edilmiş ve 5 adet standart örneği elde edildi (şekil 2)
2. Stok standart ve hazırlanan standartlardan 50 mikrolitre her bir ölçüm kuyucuğuna yerleştirildi.
3. Ölçüm için hazır olan örneklerden 40 mikrolitre her bir kuyucuğa yerleştirilip 10 mikroolitre hücre adezyon molekül antikoru eklendi.
4. Standartlar ve örneklerin her birine 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklenip kuyucukların üstü hava almayacak şekilde kapatılarak 37 °C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
5. 1 saat sonunda kuyucuklardaki sıvılar uzaklaştırıldı.
6. Daha önceden 1:30 olarak dilue edilmiş yıkama solüsyonu her bir kuyucuğa 350 mikrolitre konularak 1-2 dakika beklenmiş ve yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Bu işlem 5 kere tekrar edildi.
7. Yıkama işlemi tamamlanan kuyucuklara 50 mikrolitre Kromojen A solüsyonu ve 50 mikrolitre Kromojen B solüsyonu eklendi.
8. Kuyucukların ağızları tekrardan hava almayacak şekilde kapatılmış ve ışıktan korunarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
9. 15 dakika sonunda renk değişiminin yeterli düzeyde olduğu görölmüş ve 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu.
10. Durdurma solüsyonu eklendikten 10 dakika içerisinde spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda optik dansite ölçümü yapıldı.
11. Kalibrasyon eğrisi, kör kuyucuğu ve standart kuyucukları kullanılarak oluşturulmuştur.
12. Kalibrasyon eğrisi yardımıyla konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin konsantrasyonu hesaplanmış sonuçlar kayıt altına alındı.



Şekil 2. ELİSA yöntemi

3.5 GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Romatoloji polikliniğine başvuran RA hastalarının röntgen tekniği ile el ve ayak grafileri görüntülendi. Romatoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek MSHS skorları hesaplandı.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilecek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi ANOVA ya da bağımsız grup t testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruskal Wallis testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r \geq 0,81$ ise değişkenler arasında çok güçlü korelasyon var; $0,80 \leq r \leq 0,61$ ise değişkenler arasındaki korelasyon kuvvetli, $0,60 \leq r \leq 0,41$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0,40 \leq r \leq 0,21$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r \leq 0.2$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlandı.

Kesim değeri belirlemek için ROC eğrisi ve analizinden faydalanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI

DAS28-CRP skorlarına göre remisyonda ve düşük hastalık aktivitesi olan hastalar **Grup A**, orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar **Grup B** olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu ise **Grup C** olarak sınıflandırıldı. Çalışmada yer alan katılımcıların %29,2'si Grup A (n=41), %27,8'si Grup B (n=39), %37'si Grup C (n=60)'den oluşmaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarının dağılımı

		% (n)
Çalışma grupları	Remisyon ve düşük aktiviteli (Grup A)	%29,2 (n = 41)
	Orta ve yüksek aktiviteli (Grup B)	%27,8 (n = 39)
	Kontrol (Grup C)	%37 (n = 60)

Sınıflandırma 1'e göre hastaların %51,2'si (n=41) Grup A, %48,8'i Grup B'den oluşmaktaydı. Sınıflandırma 2'e göre hastalar remisyonda, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi, yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırıldı. Hastaların %36,3'ü (n=29) remisyondaydı. Hastaların %13,8'i (n=11) düşük hastalık aktivitesi, %27,5'i (n=22) orta hastalık aktivitesi, %22,5'i (n=18) yüksek hastalık aktivitesi göstermekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunun hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması

	n	%
Sınıflandırma 1		
Grup A	41	51,2
Grup B	39	48,8
Sınıflandırma 2		

Remisyon	29	36,3
Düşük aktivite	11	13,8
Orta aktivite	22	27,5
Yüksek aktivite	18	22,5

4.2 ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmada yer alan hastaların %77,5'i (n=62) kadın, %22,5'i (n=18) erkek, kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise %78,3'ü (n=47) kadın, %22,7'si (n=13) erkekti. Hasta ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=1,000) (tablo 7).

Çalışmada yer alan hasta bireylerin %91,3'ü (n=73) evli, %8,8'i (n=7) bekar iken, kontrol grubunda yer alanların ise %95'i (n=57) evli, %5'i (n=3) bekardı. Hasta ile kontrol grubu arasında medeni durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,516) (tablo 7).

Çalışmada yer alan bireylerin eğitim durumu değerlendirildiğinde hasta grubunun %66,3'ü (n=53) ilkokul, %25'i (n=20) lise, %7,5'u (n=6) üniversite, %1,3'ü yüksekokul (n=1) mezunu iken kontrol grubunda yer alanların ise %18,3'ü (n=11) ilkokul, %53,3'ü (n=32) lise, %28,3'ü (n=17) üniversite, %0'ı (n=0) yüksekokul mezunuydu. Hasta ile kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü (**p=0,0001**) (tablo 7).

Hastaların sigara kullanım oranı %43,8 (n=35), kontrol grubundaki bireylerin sigara kullanım oranı 20% (n=12) olarak görüldü. Hasta ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=004**) (tablo 7).

Hastaların alkol kullanım oranı %1,3 (n=1) olup, kontrol grubundaki bireylerin alkol kullanım oranı %6,7 (n=4) olarak görüldü. Hasta ile kontrol grubu arasında alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,164) (tablo 7).

Tablo 7. Çalışma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=80)		Kontrol Grubu (n=60)		
	N	%	n	%	p
Cinsiyet					
Kadın	62	77,5	47	78,3	1,000
Erkek	18	22,5	13	21,7	
Medeni Durum					
Evli	73	91,3	57	95	0,516
Bekar	7	8,8	3	5	
Eğitim Durumu					
İlkokul	53	66,3	11	18,3	0,0001
Lise	20	25	32	53,3	
Üniversite	6	7,5	17	28,3	
Yüksekokul	1	1,3	0	0	
Sigara					
Yok	45	56,3	48	80	0,004
Var	35	43,8	12	20	
Alkol					
Yok	79	98,8	56	93,3	0,164
Var	1	1,3	4	6,7	

4.3 ÇALIŞMA GRUPLARININ YAŞ, KİLO VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta bireylerin yaş ortalaması $52,4 \pm 8,9$ yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $51,5 \pm 5,4$ yıldır. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,492$) (tablo 8).

Hasta bireylerin boy ortalaması $162,5 \pm 8,2$ cm olup, kontrol grubundaki bireylerin boy ortalaması $164,8 \pm 9,1$ cm idi. Hasta ile kontrol grubu arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,119$) (tablo 8).

Hasta bireylerin kilo ortalaması $72,1 \pm 13,6$ kilo olup, kontrol grubundaki bireylerin kilo ortalaması $71,7 \pm 11,1$ kiloydu. Hasta ile kontrol grubu arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,860$) (tablo 8).

Hasta bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $27,3 \pm 5,3$ kg/m^2 olup, kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması $26,3 \pm 3,3$ kg/m^2 'dir. Hasta ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,207$) (tablo 8)

Tablo 8. Çalışma gruplarının yaş, boy, kilo ve VKİ açısından değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=80)		Kontrol Grubu (n=60)		
	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	p
Yaş (yıl)	$52,4 \pm 8,9$	55,0(33-65)	$51,5 \pm 5,4$	51,0(41-65)	0,492
Boy (cm)	$162,5 \pm 8,2$	161,5(150-185)	$164,8 \pm 9,1$	165 (146-185)	0,119
Kilo (kg)	$72,1 \pm 13,6$	73 (35-110)	$71,7 \pm 11,1$	70,5(48-98)	0,860
VKİ (kg/m^2)	$27,3 \pm 5,3$	27,3(15,6-42,9)	$26,3 \pm 3,3$	26,4(18,3-33,8)	0,207

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.4 SERUM HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hücre adezyonu molekülleri, hasta ve kontrol grubunun serumlarından ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hücre adezyon moleküllerinin düzeylerini çalışma grupları arasında karşılaştırdık.

Serumda bakılan E-selektin düzeyini hasta grubunda 6,3(0,5-73,8) ng/ml, kontrol grubunda ise 3,04(1,1-37,4) ng/ml olarak tespit ettik. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,0001**) (Tablo 9).

Serumda bakılan ICAM-1 düzeyini hasta grubunda 793,3(20-6000) ng/L, kontrol grubunda 576(155,9-4374,7) ng/L olarak tespit ettik. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (**p=0,001**) (Tablo 9).

Serumda bakılan VCAM-1 düzeyini hasta grubunda 19,2(0,5-200) ng/ml, kontrol grubunda 15,4(6,1-82) ng/ml olarak tespit ettik. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,0001**) (Tablo 9).

Serumda bakılan PECAM-1 düzeyini hasta grubunda 1,91(0,1-10) ng/ml, kontrol grubunda 1,56(0,1-7,5) ng/ml olarak tespit ettik. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (**p=0,035**) (Tablo 9).

Serumda bakılan E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 düzeyleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 9. Çalışma gruplarının hücre adezyon molekülleri düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=80)		Kontrol Grubu (n=60)		p
	Ort.±SD	Median (Min-Max)	Ort.±SD	Median (Min-Max)	
E-Selektin (ng/ml)	12,3±12,6	6,3(0,5-73,8)	4,6±5,2	3,04(1,1-37,4)	0,0001

ICAM-1 (ng/L)	1630,8±1638,5	793,3(20-6000)	832,1±710,2	576,0(155,9-4374,7)	0,001
VCAM-1 (ng/ml)	57,7±72,1	19,2(0,5-200)	21,1±16,4	15,4(6,1-82)	0,0001
PECAM-1 (ng/ml)	2,89±2,7	1,91(0,1-10)	2,06±1,5	1,56(0,1-7,5)	0,035

Ort.: ortalama, Min: minimum, Max: maximum, SD: Standart sapma, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Hücre adezyon moleküllerinin düzeyleri ile ROC analizi yapıldı (Şekil 3).

E-Selektin değeri >5.25 ng/ml ise %80 sensitivite, %78,3 spesifite ve %84,9 (%95 GA 0.78-0.92) olasılıkla RA tanılı olmayı işaret ettiğini gösterdik (Tablo 10).

ICAM-1 değeri >683 ng/L ise %70 sensitivite, % 66,7 spesifite ve % 71,9 (%95 GA 0.63-0.80) olasılıkla RA tanısını olmayı gösterdik (Tablo 10).

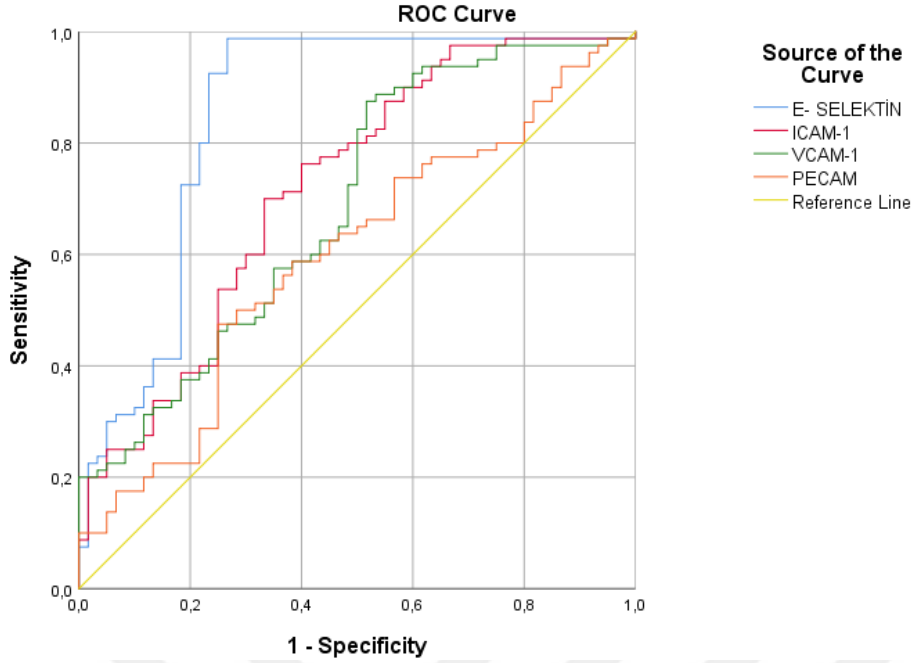
VCAM-1 değeri >17,79 ng/ml ise %60 sensitivite, %60 spesifite ve %68,7 (%96 GA:0,59-0,78) olasılıkla RA tanısını öngördürdüğünü gösterdik (Tablo 10).

Tablo 10. Hücre adezyon molekülü düzeylerinin RA tanısını öngörmedeki rolü

Hücre Adezyon Molekülleri	Cut of değeri	Sen%	Spe%	AUC	95% Güven aralığı		p
					Alt sınır	Üst sınır	
E- Selektin (ng/ml)	5,25	80,0	78,3	0,849	0,78	0,92	0,0001
ICAM-1 (ng/L)	683,0	70,0	66,7	0,719	0,63	0,80	0,0001
VCAM-1 (ng/ml)	17,79	60,0	60,0	0,687	0,59	0,78	0,0001
PECAM-1 (ng/ml)	-	-	-	0,598	0,50	0,69	0,051

AUC: Eğri altında kalan alan, Sen: sensitivite, Spe: spesifite, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1,

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)



Şekil 3. Hücre adezyon molekülü düzeylerinin RA tanısını öngörmedeki rolü

Hücre adezyon moleküllerinin düzeylerini hasta grupları arasında karşılaştırdık. Serumda bakılan E-selektin düzeyi Grup A'da 6,85(4,3-73,8) ng/ml, Grup B'de ise 6,17(0,5-40) ng/ml olarak tespit edildi. Hastalık aktivitesine göre sınıflandırdığımız Grup A ve Grup B hastalar arasında serum E-selektin arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$) (Tablo 11).

Serumda bakılan ICAM-1 düzeyi Grup A'da 857,9(433-6000) ng/L, Grup B'de ise 758,4(20-6000) ng/L olarak tespit edildi. Hastalık aktivitesine göre sınıflandırdığımız Grup A ve Grup B hastalar arasında serum ICAM-1 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,144$) (Tablo 11).

Serumda bakılan VCAM-1 düzeyi Grup A'da 20,6(11,4-200) ng/ml, Grup B'de 18,6(0,5-200) ng/ml olarak tespit ettik. Hastalık aktivitesine göre sınıflandırdığımız Grup A ve Grup B hastalar arasında serum VCAM-1 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$). Serum VCAM-1 düzeylerinin azalması ile hastalık aktivitesinin arttığı gözlemlendi (Tablo 11).

Serumda bakılan PECAM-1 düzeyi Grup A'da 2,05(0,4-10) ng/ml, Grup B'de 1,71(0,1-10) ng/ml olarak tespit ettik. Hastalık aktivitesine göre sınıflandırdığımız Grup A ve Grup B hastalar arasında serum PECAM-1 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,120$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta gruplarının hücre adezyon molekülleri düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
E-Selektin (ng/ml)	6,85(4,3-73,8)	6,17(0,5-40)	0,107
ICAM-1 (ng/L)	857,9(433-6000)	758,4(20-6000)	0,144
VCAM-1 (ng/ml)	20,6(11,4-200)	18,6(0,5-200)	0,046
PECAM-1 (ng/ml)	2,05(0,4-10)	1,71(0,1-10)	0,120

Min: minimum, Max: maximum, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1,

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Hücre adezyon moleküllerinin düzeylerini hasta grubunun serolojisi ile karşılaştırdık. Serumda bakılan E-selektin düzeyini seronegatif grupta 6,04(4,7-40) ng/ml, seropozitif grupta ise 6,65(0,5-73,8) ng/ml olarak tespit ettik. Seropozitif ve seronegatif hasta grupları arasında serum E-selektin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,988$) (Tablo 12).

Serumda bakılan ICAM-1 düzeyinin seronegatif grupta 777,6(433-6000) ng/L, seropozitif grupta 796,9(20-6000) ng/L olarak tespit ettik. Seropozitif ve seronegatif hasta grupları arasında serum ICAM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,652$) (tablo 12).

Serumda bakılan VCAM-1 düzeyini seronegatif grupta 25,5(13,5-200) ng/ml, seropozitif grupta 18,9(0,5-200) ng/ml olarak tespit ettik. Seropozitif ve seronegatif hasta

grupları arasında serum VCAM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,840$) (Tablo 12).

Serumda bakılan PECAM-1 düzeyini seronegatif grupta 2,05(0,9-10) ng/ml, seropozitif grupta 1,84(0,1-10) ng/ml olarak tespit ettik. Seropozitif ve seronegatif hasta grupları arasında serum VCAM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,267$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubu serolojisinin hücre adezyon molekülleri düzeyleri ile karşılaştırılması

	Seronegatif	Seropozitif	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
E-Selektin (ng/ml)	6,04(4,7-40)	6,65(0,5-73,8)	0,988
ICAM-1 (ng/L)	777,6(433-6000)	796,9(20-6000)	0,652
VCAM-1 (ng/ml)	25,5(13,5-200)	18,9(0,5-200)	0,840
PECAM-1 (ng/ml)	2,05(0,9-10)	1,84(0,1-10)	0,267

Min: minimum, Max: maximum, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1,

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Yaptığımız korelasyon analizlerinde serum HAM düzeyleri ile yaş, hastalık süresi, VKİ ve DAS28-CRP arasındaki ilişkiyi inceledik. Serum VCAM-1 ile DAS28-CRP arasında zayıf bir negatif korelasyon saptadık ($p=-0,24$, $p=0,032$). Serum PECAM-1 ile VKİ arasında da zayıf bir pozitif korelasyon saptadık ($r=0,29$, $p=0,009$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hücre adezyon molekülleri düzeylerinin korelasyon analizleri

	E- Selektin (ng/ml)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/ml)	PECAM-1 (ng/ml)
Yaş (yıl)	r	-0,05	-0,09	-0,05

	p	0,625	0,430	0,675	0,811
VKİ (kg/m ²)	r	0,21	0,21	0,18	0,29
	p	0,052	0,057	0,110	0,009
RA Süresi (yıl)	r	0,05	0,04	0,02	0,03
	p	0,633	0,689	0,984	0,807
DAS28-CRP Skoru	r	-0,19	-0,15	-0,24	-0,19
	p	0,076	0,193	0,032	0,095

VKİ: Vücut kitle indeksi, RA: Romatoid artrit, DAS: Hastalık aktivite skoru,

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1,

PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Hücre adezyon moleküllerinin düzeyleri ile akut faz reaktanlarını karşılaştırdığımızda E-selektin ve VCAM-1 düzeyleri ile CRP arasında zayıf ve ters korelasyon saptandı (**sırasıyla $r=-0,25$, $p=0,026$, $r=-0,30$ $p=0,07$**). Serum HAM düzeyleri ile ESH seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hücre adezyon molekülü düzeylerinin akut faz proteinleri ile ilişkilerinin incelenmesi

		E- Selektin (ng/ml)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/ml)	PECAM-1 (ng/ml)
ESH (mm/h)	r	-0,03	-0,01	-0,12	0,02
	p	0,740	0,950	0,281	0,843
CRP (mg/L)	r	-0,25	-0,18	-0,30	-0,147
	p	0,026	0,103	0,007	0,194

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti ile serum HAM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hücre adezyon moleküllerinin sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti ile ilişkilerinin incelenmesi

		E- Selektin (ng/ml)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/ml)	PECAM-1 (ng/ml)
Sabah tutukluğu süresi (dakika)	r	-0,03	0,03	-0,08	-0,04
	p	0,763	0,820	0,487	0,731
Sabah tutukluğu şiddeti	r	-0,07	-0,01	-0,17	-0,10
	p	0,508	0,985	0,127	0,381

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1,

PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

Hücre adezyon moleküllerinin düzeyleri ile VAS ağrı puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastaların fonksiyonel durumunu yansıtan HAQ skorları ile HAM düzeylerini karşılaştırdığımız analizlerde VCAM-1 düzeyleri ile zayıf ve negatif korelasyon saptandı (**r=-0,25, p=0,026**), HAQ skorları ile diğer moleküllerinin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hücre adezyon molekülleri ile yaşam kalitesini yansıtan SF-36 skorlarını karşılaştırdık. VCAM-1 düzeyi ile SF-36 beden ağrısı alt ölçeği arasında zayıf ve pozitif korelasyon saptandı (**r=0,33, p=0,003**). SF-36'nın diğer alt ölçekleri ile serum HAM düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Hücre adezyon moleküllerinin ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ile ilişkilerinin incelenmesi

		E- Selektin (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	PECAM-1 (ng/ml)
VAS Ağrı Puanı	r	-0,09	-0,05	-0,18	-0,15
	p	0,429	0,675	0,102	0,186
HAQ Skoru	r	-0,03	-0,01	-0,25	-0,07
	p	0,813	0,949	0,026	0,546
SF-36	PF	r	0,06	0,02	0,11
		p	0,616	0,888	0,311
	RP	r	0,22	0,15	0,19
		p	0,055	0,178	0,097

	BP	r	0,14	0,17	0,33	0,17
		p	0,205	0,133	0,003	0,131
	GH	r	0,07	0,08	0,20	0,05
		p	0,536	0,460	0,064	0,635
	RE	r	0,22	0,13	0,19	0,11
		p	0,053	0,264	0,082	0,336
	VT	r	-0,01	-0,04	0,14	0,03
		p	0,924	0,740	0,213	0,806
	MH	r	-0,08	-0,10	0,02	-0,03
		p	0,452	0,377	0,845	0,769
	SF	r	0,14	0,09	0,20	0,11
		p	0,202	0,394	0,073	0,327

VAS: Vizüel Analog Skala, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, SF-36: Kısa Form-36, PF: Fiziksel fonksiyon, RP: Fiziksel Rol Güçlüğü, BP: Beden ağrısı, GH: Genel sağlık algısı, RE: Emosyonel rol güçlüğü, VT: Vitalite, MH: Ruhsal sağlık, SF: Sosyal işlevsellik, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1,

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

El fonksiyonlarını yansıtan ABILHAND-RA El Fonksiyon Anketi sonuçları ve eklem harabiyetini değerlendirdiğimiz MSHS skorları ile HAM düzeyleri anlamlı bir ilişki saptanmadı. MSHS skorunun alt bileşenleri olan eklem erozyonu ve eklem aralığında daralma skorları ile serum HAM düzeylerini ayrı ayrı karşılaştırdığımızda anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hücre adezyon moleküllerinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ikili ilişkilerinin değerlendirilmesi

		E- Selektin (ng/ml)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/ml)	PECAM-1 (ng/ml)
ABILHAND- RA	r	0,13	0,09	0,22	0,20
	p	0,262	0,424	0,047	0,069
MSHS	Sağ El Erozyon	r	-0,16	0,02	-0,06
		p	0,157	0,986	0,600
	Sol El Erozyon	r	-0,14	0,02	-0,12
		p	0,229	0,843	0,319
	Total Erozyon Skoru	r	-0,08	0,08	-0,01
		p	0,489	0,447	0,906
	Sağ El Daralma	r	0,03	0,05	0,19
		p	0,819	0,652	0,099
	Sol El Daralma	r	0,13	0,07	0,19
		p	0,257	0,561	0,101

	Total Daralma Skoru	r	0,05	0,05	0,11	0,13
		p	0,626	0,650	0,326	0,251
	Sağ + Sol El Total Skoru	r	-0,02	-0,02	0,12	0,05
		p	0,830	0,987	0,288	0,664
	Toplam Skoru	r	0,02	0,02	0,14	0,10
		p	0,854	0,875	0,201	0,375

RA: Romatoid Artrit, MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1,

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

4.5 SABAH TUTUKLUĞU SÜRESİNİN VE SABAH TUTUKLUĞUNUN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sabah tutukluğu (ST) süresine göre hastaları değerlendirdiğimizde <30 dakika, 30-59 dakika ve ≥60 dakika süren tutukluğu olanlar şeklinde üç grupta inceledik. Hasta grubunun sabah tutukluğunun süresine göre %56'sı (n=45) <30 dakika, %18,8'i (n=15) 30-59 dakika, %25'i (n=20) 60 dakika ve üzerinde olduğunu gördük. ST süresinin Grup A'da yer alan hastalarda 5(0-270) dakika, Grup B'de yer alan hastalarda 40(0-540) dakika olduğu görüldü (**p=0,0001**). ST süresinin remisyonda olan hastalarda 5(0-60) dakika, düşük hastalık aktivitesinde olanlarda 10(5-60) dakika, orta hastalık aktivitesinde olanlarda 30(0-270) dakika, yüksek hastalık aktivitesinde olanlarda 90(5-540) dakika olduğu görüldü (**p=0,0001**).

Otuz dk altında süren sabah tutukluğu grupta olan DAS28-CRP 2,37(1,1-5,6), 30-59 dakika süren tutuklukta 3,98(2,3-6,5), ≥60 dakika süren tutuklukta ise 5,49(2,4-6,8) olarak hesaplandı (**p=0,0001**). Daha uzun ST süresine sahip olan hastaların daha yüksek DAS28-CRP skorlarına sahip olduğu görüldü. Otuz dakika altında süren sabah tutukluğu olan grupta VAS ağrı puanı 30(10-100), 30-59 dakika süren grupta 30(10-100), ≥60 dakika süren grupta ise VAS ağrı puanı 80(40-100) olarak ölçüldü (**p=0,0001**). Özellikle 60 dakika ve üzerinde ST süresi olan grupta VAS ağrı skorunun yüksek olduğu görüldü. Otuz dakikanın altında süren sabah tutukluğu olan grupta HAQ skoru 0,25(0-2,1), 30-59 dakika süren tutuklukta 0,45(0,2-1,9), ≥60 dakika süren tutuklukta ise 1,22(0,1-2,4) olarak hesaplandı (**p=0,0001**). Sabah tutukluğunun

süresi arttıkça hastalık fonksiyonlarının azaldığı görüldü. Sabah tutukluğunun süresi ile SF-36 skorları karşılaştırıldı. ST süresi arttıkça hastaların yaşam kalitesinde azalmayı yansıtır biçimde SF-36'nın hem fiziksel hem mental alt ölçeklerinin puanlarının anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Sabah tutukluğu süresinin hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ölçekleri ile karşılaştırılması

Sabah tutukluğu süresi (dakika)		<30 dakika	30-59 dakika	≥60 dakika	
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
DAS28-CRP		2,37(1,1-5,6)	3,98(2,3-6,5)	5,49(2,4-6,8)	0,0001
VAS Ağrı Puanı		30(10-100)	50(40-100)	80(40-100)	0,0001
HAQ Skoru		0,25(0,0-2,1)	0,45(0,2-1,9)	1,22(0,1-2,4)	0,0001
SF-36	PF	75,0(15-100)	55,0(20-95)	45,0(5-100)	0,001
	RP	75(0-100)	0(0-75)	0(0-75)	0,0001
	BP	67,5(0-100)	45(22,5-80,0)	22,5(0-67)	0,0001
	GH	55,0(5-100)	30,0(5-65)	20(0-50)	0,0001
	RE	66,7(0-100)	0(0-100)	0(0-67)	0,0001
	VT	50,0(10-95)	45(15-75)	27,5(0-65)	0,0001
	MH	68,0(24-100)	56(28-92)	46(12-68)	0,001
	SF	100(12-100)	50(37-100)	38,7(0-100)	0,0001

DAS: Hastalık aktivite skoru, CRP:C reaktif protein, VAS: Vizüel Analog Skala, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, SF-36: Kısa Form-36, PF: Fiziksel Fonksiyon, RP: Fiziksel Rol Güçlüğü, BP: Beden ağrısı, GH: Genel sağlık algısı, RE: Emosyonel Rol Güçlüğü, VT: Vitalite, MH: Ruhsal Sağlık, SF: Sosyal İşlevsellik

Serum hücre adezyon moleküllerinin düzeylerini ST süresi ile karşılaştırdık. E selektin düzeyleri <30 dakika süren tutukluğu olan grupta 6,17(4,3-73,8) ng/ml, 30-59 dakika süren grupta 5,84(0,5-40) ng/ml, ≥60 dakika süren grupta 7,02(5-33,3) ng/ml olarak ölçüldü. ST

süresi ile serum E-selektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,550$) (Tablo 19).

ICAM-1 düzeyleri <30 dakika süren tutukluğu olan grupta 789,7(433-6000) ng/L, 30-59 dakika süren grupta 670,5(20-6000) ng/L, ≥ 60 dk süren grupta 826,1(570,7-5180,1) ng/L olarak ölçüldü. ST süresi ile serum ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,609$) (Tablo 19).

VCAM-1 düzeyleri <30 dakika süren tutukluğu olan grupta 22,2(11,4-200) ng/ml, 30-59 dakika süren grupta 18,6(0,5-200) ng/ml, ≥ 60 dakika süren grupta 17,1(6,9-200) ng/ml olarak ölçüldü. ST süresi ile serum VCAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,204$) (Tablo 19).

PECAM-1 düzeyleri <30 dakika süren tutukluğu olan grupta 1,96(0,4-10) ng/ml, 30-59 dakika süren grupta 1,48(0,1-10) ng/ml, ≥ 60 dakika süren grupta 2,11(1,0-10) ng/ml olarak ölçüldü. ST süresi ile serum PECAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,732$) (Tablo 19).

Tablo 19. Sabah tutukluğu süresinin serum HAM düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi

Sabah tutukluğu süresi (dakika)	<30 dakika	30-59 dakika	≥ 60 dakika	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
E-Selektin (ng/ml)	6,17(4,3-73,8)	5,84(0,5-40)	7,02(5,0-33,3)	0,550
ICAM-1 (ng/L)	789,7(433-6000)	670,5(20-6000)	826,1(570,7-5180,1)	0,609
VCAM-1 (ng/ml)	22,2(11,4-200)	18,6(0,5-200)	17,1(6,9-200)	0,204
PECAM-1 (ng/ml)	1,96(0,4-10)	1,48(0,1-10)	2,11(1-10)	0,732

Min: minimum, Max: maximum, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)

El fonksiyonları değerlendirmek için yapılan ABILHAND-RA el fonksiyon anketi sonuçları <30 dakika süren tutukluğu olan grupta 49(17-54), 30-59 dakika süren grupta 44(24-52), ≥60 dakika süren grupta 31,5(14-53) dakika olarak hesaplandı ($p=0,0001$).

MSHS skorları ile ST süresini arasındaki ilişkiyi inceledik. Eklem harabiyetini değerlendirdiğimiz MSHS skoru ile ST süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. MSHS skorunun alt bileşenleri olan eklem erozyonu ve eklem aralığında daralma skorları ile ayrı ayrı baktığımızda yine anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Sabah tutukluğu süresinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Sabah tutukluğu (dakika)		<30 dakika	30-60 dakika	>60 dakika	
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
ABILHAND-RA		49(17-54)	44(24-52)	31,5(14-53)	0,0001
MSHS	Sağ El Erozyon	4(0-51)	8(0-37)	4(0-33)	0,692
	Sol El Erozyon	5(0-47)	10(0-25)	4(0-26)	0,511
	Total Erozyon Skoru	11(0-156)	26(0-84)	9(0-59)	0,434
	Sağ El Daralma	5,5(0-40)	4(0-40)	8,5(0-24)	0,765
	Sol El Daralma	5,5(0-46)	9(0-32)	7(0-35)	0,782
	Total Daralma Skoru	12(0-119)	18(0-76)	11(0-75)	0,867
	Sağ+ Sol El Total Skor	21(0-168)	39(0-122)	17(0-105)	0,680
	Total Skor	26(0-245)	50(0-127)	22(0-121)	0,640

MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru

Sabah tutukluğu süresi ile sabah tutukluğunun şiddeti arasında pozitif ve güçlü bir ilişki saptandı ($r=0.86$; $p=0.0001$). Sabah tutukluğunun süresi ile DAS28-CRP değeri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.73$, $p=0.0001$). Sabah tutukluğunun şiddeti ile DAS28-CRP skoru arasında pozitif ve çok güçlü bir korelasyon saptandı ($r=0.88$, $p=0.0001$). ST süresi ile HAQ Skoru arasında orta düzeyde bir korelasyon, sabah tutukluğunun şiddeti ile HAQ Skoru arasında çok güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0.53$, $p=0.0001$, $r=0.88$, $p=0.0001$). Sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti ile SF-36'nın tüm alt ölçekleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon olduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinin ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Sabah Tutukluğu süresi (dakika)	Sabah tutukluğu şiddeti
Sabah Tutukluğu Süresi (dakika)	r		0,86
	p		0,0001
DAS28-CRP Skoru	r	0,73	0,88
	p	0,0001	0,0001
HAQ Skoru	r	0,53	0,66
	p	0,0001	0,0001
SF-36	Fiziksel Fonksiyon	r	-0,42
		p	0,0001
	Fiziksel Rol Güçlüğü	r	-0,62
		p	0,0001
	Beden ağrısı	r	-0,56
		p	0,0001
	Genel Sağlık Algısı	r	-0,52
		p	0,0001
	Emosyonel Rol Güçlüğü	r	-0,64
		p	0,0001
	Enerji/Canlılık/Vitalite	r	-0,41
		p	0,0001
	Ruhsal Sağlık	r	-0,39
		p	0,0001
	Sosyal İşlevsellik	r	-0,49
		p	0,0001

DAS: Hastalık aktivite skoru, CRP: C reaktif protein, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, SF-36: Kısa form-36,

Hastaların ST süresi ile ABILHAND- RA El Fonksiyonu Anketi sonuçları arasında negatif ve orta düzeyde korelasyon saptandı. Sabah tutukluğunun şiddeti ile ABILHAND- RA El Fonksiyonu Anketi sonuçları arasında ise orta düzeyde ve negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $r=-0,44$, $p=0,000$, $r=-0,60$, $p=0,000$). Eklem harabiyetini değerlendirdiğimiz MSHS skorları ile hastaların ST süresi ve şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin el fonksiyonları ve MSHS skorları ile ilişkisinin değerlendirilmesi

			Sabah tutukluğu süresi	Sabah tutukluğu şiddeti
ABILHAND-RA		r	-0,44	-0,60
		p	0,000	0,000
MSHS	Sağ El Erozyon	r	0,01	0,04
		p	0,953	0,745
	Sol El Erozyon	r	0,05	0,06
		p	0,654	0,595
	Total Erozyon Skoru	r	-0,05	-0,03
		p	0,625	0,757
	Sağ El Daralma	r	0,03	0,03
		p	0,825	0,765
	Sol El Daralma	r	0,05	0,09
		p	0,684	0,430
	Total Daralma Skoru	r	-0,09	-0,06
		p	0,398	0,602
	Sağ+ Sol El Total Skoru	r	-0,05	-0,05
		p	0,650	0,672
	Toplam Skoru	r	-0,07	-0,06
		p	0,550	0,611

RA: Romatoid artrit, MSHS: Modifiye Sharp Hejide Skoru

Hastaların ST süresi ve şiddeti ile demografik verileri arasında istatistik anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (Tablo 23).

Sabah tutukluğu süresi ile ESH düzeyleri arasında zayıf ve pozitif korelasyon, ESH ile sabah tutukluğunun şiddeti arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,24$, $p=0,032$, $r=0,41$, $p=0,001$). Sabah tutukluğunun süresi ile CRP düzeyleri arasında zayıf düzeyde, sabah tutukluğunun şiddeti ile CRP düzeyleri arasında ise orta düzeyde ve pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,4$, $p=0,001$, $r=0,5$, $p=0,001$). (Tablo 23).

Tablo 23. Sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin klinik ve biyokimyasal verilerle ikili ilişkisinin değerlendirilmesi

		Sabah tutukluğu süresi	Sabah tutukluğu şiddeti
Yaş (yıl)	r	-0,04	0,07
	p	0,746	0,523
VKİ (kg/m ²)	r	0,12	0,14
	p	0,292	0,212
RA süresi (yıl)	r	0,20	0,22
	p	0,073	0,050
ESH (mm/h)	r	0,24	0,41
	p	0,032	0,0001
CRP (mg/L)	r	0,40	0,50
	p	0,0001	0,0001

VKİ: vücut kitle indeksi, RA: Romatoid Artrit, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein

4.6 EL FONKSİYONLARI VE MSHS SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ABILHAND-RA El Fonksiyon Anketi sonucu Grup A'da 50(17-54), Grup B'de 36(14-53) olarak hesaplandı (**p=0,0001**). Grup A ve Grup B arasında, MSHS total skoru açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. MSHS alt bileşenlerinin skorları açısından da Grup A ve Grup B arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının hastalık aktivitesine göre değerlendirilmesi

		Grup A	Grup B	
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
ABILHAND-RA		50,0(17-54)	36(14-53)	0,0001
MSHS	Sağ El Erozyon	4(0-41)	7(0-51)	0,066
	Sol El Erozyon	5(0-41)	5,5(0-47)	0,137
	Total Erozyon Skoru	10(0-82)	12(0-156)	0,094
	Sağ El Daralma	6(0-40)	5(0-40)	0,291
	Sol El Daralma	5(0-46)	8(0-40)	0,122
	Total Daralma Skoru	11(0-119)	15(0-89)	0,355
	Sağ+ Sol El Total Skoru	20(0-168)	29(0-159)	0,134
	Toplam Skoru	26(0-201)	29(0-245)	0,148

RA: Romatoid Artrit, MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru

ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi sonuçları ile seropozitif ve seronegatif grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Seronegatif ve seronegatif grup ile MSHS total skoru arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. MSHS alt bileşenlerinin skorları açısından da seropozitif ve seronegatif grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının serolojiye göre değerlendirmesi

		SERONEGATİF	SEROPOZİTİF	
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
ABILHAND- RA		49(26-54)	44(14-54)	0,053
MSHS	Sağ El Erozyon	3,5(0-27)	6(0-51)	0,269
	Sol El Erozyon	3,5(0-20)	6(0-47)	0,323
	Total Erozyon Skoru	9(0-47)	13(0-156)	0,071
	Sağ El Daralma	4,5(0-19)	6(0-40)	0,150
	Sol El Daralma	3,5(0-24)	7(0-46)	0,087
	Total Daralma Skoru	10(0-46)	15(0-119)	0,131
	Sağ+ Sol El Total Skor	12(0-90)	22(0-1689)	0,171
	Toplam Skor	17(0-90)	34(0-245)	0,069

RA: Romatoid artrit, MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru

ABILHAND-RA El Fonksiyon Anketi sonuçları ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,095$). Eklem harabiyetini değerlendirdiğimiz total MSHS skoru ile hastalık süresi arasında zayıf ve pozitif ilişki saptandı ($r=0,33$ $p=0,003$). MSHS skorunun alt bileşeni olan eklem erozyonu skorları ile hastalık süresi arasında zayıf ve pozitif ilişki saptandı. Eklem aralığındaki daralma skorları ile hastalık süresi arasındaki ilişkiye baktığımızda sol el daralma skoru ile pozitif ve orta düzeyde, diğer daralma skorları ile pozitif düzeyde ve zayıf ilişki saptandı (Tablo 26).

Tablo 26: El fonksiyonlarının ve MSHS skorlarının hastalık süresine göre değerlendirilmesi

			RA Süresi (yıl)
ABILHAND-RA		r	-0,19
		p	0,095
MSHS	Sağ El Erozyon	r	0,26
		p	0,027
	Sol El Erozyon	r	0,34
		p	0,002
	Total Erozyon Skoru	r	0,31
		p	0,005

	Sağ El Daralma	r	0,37
		p	0,001
	Sol El Daralma	r	0,44
		p	0,0001
	Total Daralma Skoru	r	0,30
		p	0,008
	Sağ+ Sol El Total Skor	r	0,33
		p	0,003
	Toplam Skor	r	0,33
		p	0,003

RA: Romatoid Artrit MSHS: Modifiye Sharp Heijde Skoru

4.7 HASTALIK SÜRESİ, AKTİVİTESİ VE SEROLOJİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta bireylerin %70'i (n=56) 3 yıl ve üzerinde bir sürede RA tanısı ile takipliydi. Sınıflandırma 1'e göre değerlendirdiğimizde Ortalama hastalık süresinin Grup A'da olan hastalarda 7(1-31) yıl, Grup B'de olan hastalarda 11 (1-40) yıl olduğu görüldü (p=0,109). Sınıflandırma 2'ye göre değerlendirdiğimizde ortalama hastalık süresinin remisyonda olan hastalarda 6 (1-31) yıl, düşük hastalık aktivitesinde olan hastalarda 8 (4-28) yıl, orta hastalık aktivitesinde olan hastalarda 13 (1-37) yıl, yüksek hastalık aktivitesinde olan hastalarda 11 (1-40) yıl olduğu görüldü (p=0,351) (Tablo 27)

Grup A'daki hastalarda ortalama HES 0(0-6) iken, Grup B'de 8(1-24) olarak tespit edildi (**p=0,0001**). Remisyondaki hastalarda ortalama HES 0(0-2), düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda 1(1-3), orta hastalık aktivitesine sahip hastalarda 6(1-11) ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda 13(3-24) olarak bulundu (**p=0,0001**) (Tablo 27).

Grup A'daki hastalarda ortalama ŞES 0 (0-2) olarak tespit edildi, Grup B'deki hastalarda ise bu sayı 2 (0-12) olarak bulundu (**p=0,0001**). Remisyonda olan hastalarda ortalama ŞES 0 (0-0) olarak saptandı. Düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda ortalama ŞES 0(0-2), orta hastalık

aktivitesine sahip hastalarda 1(0-12) ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda 3(1-12) olarak gözlemlendi ($p=0,0001$) (Tablo 27).

Tablo 27. Hastalık süresinin, hassas eklem sayısının, şiş eklem sayısının değerlendirilmesi

	GRUP A		GRUP B		
	Remisyon	Düşük aktivite	Orta aktivite	Yüksek aktivite	
	median (min-max)	median (min-max)	median (min-max)	median (min-max)	<i>p</i>
RA Süresi (yıl)	7(1-31)		11(1-40)		<i>0,109</i>
RA Süresi (yıl)	6(1-31)	8(4-28)	13(1-37)	11(1-40)	<i>0,351</i>
HES	0(0-6)		8(1-24)		<i>0,0001</i>
HES	0(0-2)	1(1-3)	6(1-11)	13(3-24)	<i>0,0001</i>
ŞES	0(0-2)		2(0-12)		<i>0,0001</i>
ŞES	0(0-0)	0(0-2)	1(0-12)	3(1-12)	<i>0,0001</i>

RA: Romatoid Artrit, Ort.: ortalama, min.: minimum değer, max.: maksimum değer, HES: hassas eklem sayısı, ŞES: şiş eklem sayısı

Hasta VAS ağrı puanı, Grup A’da 30 (10-60), Grup B’de 6 (25-100) ölçüldü ($p=0,0001$).
 HAQ skorunu Grup A’da 0,3 (0-2,1), Grup B’de 0,9 (0,1-2,4) olarak hesaplandı ($p=0,0001$).
 SF-36 anketinde hem fiziksel hem mental alt ölçeklerin skorları, grup A hastalarda grup B hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 28).

Tablo 28. VAS ağrı puanı, HAQ skoru ve SF-36 değerlendirilmesi

		GRUP A	GRUP B	
		median (min-max)	median (min-max)	<i>p</i>
VAS Ağrı Puanı (0-100)		30(10-60)	65,0(25-100)	<i>0,0001</i>
HAQ Skoru (0-3)		0,3(0-2,1)	0,9(0,1-2,4)	<i>0,0001</i>
SF-36	PF (0-100)	75(20-100)	50(5-100)	<i>0,0001</i>
	RP (0-100)	100(0-100)	0(0-100)	<i>0,0001</i>

	BP (0-100)	67,5(0-100)	32,5(0-80)	0,0001
	GH (0-100)	55(10-100)	25(0-65)	0,0001
	RE (0-100)	66,7(0-100)	0(0-100)	0,0001
	VT (0-100)	55(10-95)	30(0-75)	0,0001
	MH (0-100)	68(24-100)	48(12-92)	0,002
	SF (0-100)	100(25-100)	50(0-100)	0,0001

VAS:
Vizüel
Analog

Skala, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi. SF-36: Kısa Form-36,

PF: Fiziksel fonksiyon, RP: Fiziksel Rol Güçlüğü, BP: Beden ağrısı GH: Genel sağlık algısı RE: Emosyonel rol güçlüğü; VT: Vitalite MH: Ruhsal sağlık SF: Sosyal işlevsellik

Hasta grubunun %72'sini (n=57) seropozitif, %28'ini (n=57) seronegatif RA oluşturmaktaydı. Hastaların RF sonuçlarına baktığımızda %31,2'sinin (n=25) negatif, %41,3'ünün (n=33) 1-3 kat pozitif, %27,5'inin (n=22) >3 kat pozitif olduğunu saptadık. Hastaların Anti CCP değerlerine baktığımızda %33,8'inin (n=27) negatif, %5'inin (n=4) 1-3 kat pozitif, %61,3'ünün (n=49) >3 kat pozitif olduğunu saptadık. DAS28-CRP skoru seropozitif grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görülmedi (p=0,167). VAS ağrı puanı, seropozitif hastalarda seronegatif gruba gruba göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark görülmedi (p= 0,127). HAQ skoru ve SF-36 skorları açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 29).

Tablo 29. RA tanılı hastaların serolojisine göre değerlendirilmesi

	SERONEGATİF	SEROPOZİTİF	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
DAS28-CRP Skoru	2,98(1,6-5,8)	3,60(1,1-6,8)	0,167
VAS Ağrı Puanı (0-100)	35(10-100)	50(10-100)	0,127

HAQ Skoru (0-3)		0,35(0-2,4)	0,6(0-2,3)	0,346
SF-36	Fiziksel Fonksiyon (0-100)	65(10-100)	65(5-100)	0,326
	Fiziksel Rol Güçlüğü (0-100)	75(0-100)	25(0-100)	0,078
	Beden ağrısı (0-100)	55(0-100)	45(0-100)	0,227
	Genel Sağlık Algısı (0-100)	35(0-90)	40(5-100)	0,466
	Emosyonel Rol Güçlüğü (0-100)	66,7(0-100)	33,3(0-100)	0,103
	Enerji/Canlılık/Vitalite (0-100)	45(5-95)	40(0-85)	0,431
	Ruhsal Sağlık (0-100)	56(12-92)	60(28-100)	0,732
	Sosyal İşlevsellik (0-100)	87,5(0-100)	62,5(0-100)	0,475

DAS: Hastalık aktivite skoru, CRP: C reaktif protein, VAS: Vizüel Analog Skala, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, SF-36: Kısa Form-36

4.8 GRUPLAR ARASINDA AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) hasta grubunda $31,4 \pm 22,8$ (n=80) mm/saat, kontrol grubunda $13,2 \pm 7,9$ mm/saat ölçüldü ($p=0,0001$). Serumda bakılan CRP düzeyi, hasta grubunda $17,8 \pm 25,4$ mg/L, kontrol grubunda $2,2 \pm 3,0$ mg/L ölçüldü ($p=0,0001$) (Tablo 30).

Tablo 30. Çalışmaya dahil edilen grupların biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

	Hasta Grubu (n=80)		Kontrol Grubu (n=60)		p
	Ort.±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
ESH (mm/h)	$31,4 \pm 22,8$	23(1-102)	$13,2 \pm 7,9$	11(3-36)	0,0001
CRP (mg/L)	$17,8 \pm 25,4$	8,7(0,1-139)	$2,2 \pm 3$	0,1(0,1-10)	0,0001

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein, Ort.: ortalama, Min: minimum, Max: maximum, SD: Standart sapma

4.9 ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

RA tanılı hastaların %85'i (n=68) csDMARD kullanmaktaydı. Bunun yanında hastaların %7,5'u (n=6) anti TNF-alfa tedavisi almakta, %7,5'u (n=6) TNF-alfa dışı biyolojik

ajan veya tsDMARD tedavisi almaktaydı. Hastaların %62,5'u (n=50) glukokortikoid kullanmaktaydı (Tablo 31).

Hastaların %61,3'ü (n=49) metotreksat, %35'i (n=28) leflunomid, %16,3'ü (n=13) sülfasalazin, %38,8'i (n=31) hidroksiklorokin kullanmaktaydı. Anti TNF-alfa tedavisi alanların %16,6'sı (n=1) Adalimumab, %50'si (n=3) Golimumab, %16,6'sı (n=1) Etanersept, %16,6'sı (n=1) Sertolizumab Pegol kullanmaktaydı. TNF-alfa dışı biyolojik ajanlar kullananların %16,6'sı (n=1) Rituksimab, %16,6'sı (n=1) Etanersept, %66,6'sı (n=4) tsDMARD kullanmaktaydı.

Tablo 31. Hasta grubunun ilaç kullanımının değerlendirilmesi

	n	%
Biyolojik ajan (bDMARD ve tsDMARD)		
Tedavi almıyor	68	85,0
Tedavi alıyor	12	15,0
Anti TNF-alfa		
Tedavi almıyor	74	92,5
Tedavi alıyor	6	7,5
TNF-alfa dışı biyolojik ajan veya tsDMARD kullanan		
Tedavi almıyor	76	92,5
Tedavi alıyor	6	7,5
Glukokortikoid		
Yok	30	37,5
Var	50	62,5

bDMARD: biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç **tsDMARD:** hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç **TNF-alfa:** Tümör Nekroz Faktör alfa

5. TARTIŞMA

RA, eklem tutulumu yapan, sinoviyal eklemlerin harabiyetine ve fonksiyon bozukluğuna yol açan, ciddi komorbiditelere ve ölüme yol açabilen otoimmün bir hastalıktır (1–3). Hastalığın kliniğini etkileyen faktörleri aydınlatmaya yönelik çalışmaların RA hastalığının yönetimindeki kıymeti aşıkardır. Biz de bu çalışmamızda serum HAM düzeylerinin RA kliniği ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Hücre adezyon molekülleri hücre göçü, hücre sinyalleşmesi ve hücrelerin bazal membranlara bağlanması gibi çeşitli hücrel işlevlerde kritik bir rol oynar. Lökositlerin vasküler yapılardan çevre dokulara geçişi için bu moleküller gereklidir. RA’da adezyon moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonu artar ve bu moleküller, lökositlerin periferik kandan sinoviyal dokuya göçünde önemli bir rol oynar. Ayrıca bu moleküller, romatoid eklemdaki iltihabın ilerlemesi için kritik olan hücre sinyalleşmesi ve aktivasyonunda da görev alır. Eklem iltihabının oluşumundaki önemli rolleri nedeniyle, adezyon molekülleri RA tedavisinde yeni terapötik stratejilerin hedefi olarak değerlendirilmektedir(15,181). Yaptığımız bu çalışmada, RA tanılı hastalarda hücre adezyon molekül düzeylerinin hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu ve el fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirdik. Çalışmamızda hücre adezyon moleküllerinden E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 düzeylerini inceledik.

Literatüre bakıldığında yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda gözlenen daha yüksek serum E-selektin seviyelerinin, düşük hastalık aktivitesine sahip olanların aksine, inflamatuvar yanıtın şiddeti ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiye işaret ettiği bildirilmiştir(193,194). Koch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, RA’lı hastalarda OA’lı hastalara göre serum ve eklem sıvılarında bakılan E-selektin seviyeleri yüksek olarak

değerlendirilmiştir(195). Egerer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-selektin, RA şiddetini öngörmeye güçlü bir belirteç olduğu değerlendirilmiştir(196). Çobankara ve arkadaşlarının 11 yeni tanı RA ve 12 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, serum E-selektin seviyeleri ile hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu, şişmiş ve hassas eklem sayısı, ESH ve CRP arasında bir korelasyon bulunmuştur (21). Kuuliala ve arkadaşları, erken RA hastalarından oluşan 85 kişilik bir kohortta serum E-selektin seviyelerini beş yıl boyunca takip etmişler ve E-selektin seviyesinin CRP, aktif eklem sayısı, eklem harabiyeti ve HAQ skoru ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu, ancak ekstra-artiküler tutulum ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır(197). Corona-Sanchez ve arkadaşları, RA hastalarında E-selektin ile ekstraartiküler bulgular ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmada, E-selektin düzeyinin HES, ST süresi, VAS skoru, HAQ skoru ve RF titresi ile korele olduğu bulunmuştur. Yazarlar, E-selektinin eklem tutulumu şiddetinin bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir (22). RA tanılı hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği başka bir çalışmada HAQ skoru ile E-selektin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(198). Biz çalışmamızda serum E-selektin seviyelerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. E-selektin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi olmadığını saptadık Seropozitif ve seronegatif RA hastalarının E-selektin düzeyleri benzer bulduk. E-selektin seviyeleri ile CRP değerleri arasında zayıf ve negatif korelasyon saptadık. Biz çalışmamızda serum E-selektin düzeylerinin VAS ağrı puanı, HAQ, SF-36 puanı ile anlamlı ilişkisi olmadığını saptadık.

Cush ve arkadaşlarının çalışmasında, 61 RA, 18 OA ve 11 inflamatuvar artrit tanılı hastanın serum ve sinovyal sıvılarında ICAM-1 seviyeleri incelenmiştir. RA tanılı hastalarda serum ve sinovyal sıvıda ölçülen ICAM-1 seviyelerinin diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, RA hastalarında serum ICAM-1 seviyelerinin sinoviyal sıvı seviyelerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada, RA hastalarında ICAM-1 seviyeleri yalnızca ESH ile korelasyon göstermiş, hastalık süresi, ST süresi, CRP ve RF titresi

ile ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (23). Mason ve arkadaşlarının, RA ve Sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hastalar ile gerçekleştirdikleri çalışmada, RA tanılı hastaların serum ICAM-1 seviyelerinin kontrol grubuna ve SLE hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmada ICAM-1 seviyeleri ile ESH ve CRP arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır(199). Çalışmamızda da benzer şekilde ICAM-1 düzeyleri ile ESH ve CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Machold ve arkadaşlarının RA ve SLE tanılı hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmada, RA tanılı hastaların serumda ICAM-1 seviyeleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, RA tanılı hastalarda ICAM-1 seviyelerinin hastalık aktivitesi, ST süresi ve ESH ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(24). Çalışmamızda ise ICAM-1 düzeyleri ile ST süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nassonov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ICAM-1 düzeyleri ile hastalık aktivitesi ters korele bulunmuştur (200). Aoki ve arkadaşlarının RA ve diğer romatolojik hastalıklarda yaptığı çalışmada, grupların serum ICAM-1 seviyelerinin arasında anlamlı bir farkı olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte RA tanılı hastalarda ICAM-1 seviyelerinin RF, ESH ile korelasyon gösterdiği, ancak CRP ile korelasyon göstermediği ortaya konmuştur(201). Blann ve arkadaşları, RA, vaskülit ve sistemik skleroz (SSc) tanılı hastalarda serum ICAM-1 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, ICAM-1 seviyelerinin her üç hastalık grubunda da arttığı, ancak bu artışın RA hastalarında daha belirgin olduğu tespit edilmiştir(202). Bizim çalışmamızda serumda bakılan ICAM-1 düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda ICAM-1 düzeyleri, hastalık aktivitesi ile korele bulunmadı. Serum ICAM-1 düzeyleri ile ST süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda seropozitif RA'da bakılan serum ICAM-1 seviyesinin seronegatif RA ile benzer düzeyde olduğu saptandı.

Mason ve Wellicome, RA hastalarında artmış serum VCAM-1 seviyelerini rapor etmişlerdir, ancak Blann ve arkadaşları RA hastalarında VCAM-1 düzeylerinin artmadığını

ortaya koymuşlardır. Çalışmalarda yüksek VCAM-1 seviyelerine, artmış ESH ve CRP seviyelerinin de eşlik ettiği gösterilmiştir (199,202,203). Salem ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, VCAM-1'in endotel disfonksiyonunun bir belirteci olarak RA hastalarında arttığını ve bu artışın hastalık aktivitesi, CRP ve ESH ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (204). Klınıuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA hastalarında ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin konsantrasyonlarının OA grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bu moleküllerin düzeylerinin ESH ve CRP ile korele olduğu gösterilmiştir(18). Littler ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, RA hastalarının ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, E-selektin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermediği tespit edilmiştir (205). Gerasimova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA hastalarının otoimmün hastalığı olmayan bireylere kıyasla daha yüksek VCAM-1 konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca VCAM-1 serum düzeylerinin RF titresini ile, ICAM-1 düzeylerinin ise DAS28 ile anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiştir(206). Çalışmamızda ise VCAM-1 düzeyini RA hastalarında kontrol grubundan yüksek bulduk. Fakat hastalık aktivitesi arttıkça VCAM-1 düzeyinin azaldığını tespit ettik. Seropozitif RA hastalarında bakılan serum VCAM-1 seviyesinin seronegatif RA ile benzer düzeyde olduğu saptadık. Ek olarak VCAM-1 serum düzeyi ile CRP değerinin negatif korele olduğunu, ESH ile korele olmadığını gösterdik.

Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA hastalarının serum PECAM-1 seviyelerinin SLE ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. PECAM-1 seviyelerinin, RA ve SLE gruplarında hastalık aktivitesi, ESH, CRP ve ekstra-artiküler veya büyük organ tutulumu ile ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir(207). Wallberg-Jonsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, uzun süreli hastalığa sahip RA grubunda kontrol grubuna kıyasla CRP, ESH, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır(208). Çalışmamızda serum

PECAM-1 düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Serum PECAM-1 düzeylerini hastalık aktivitesi ile korele bulmadık. Ayrıca çalışmamızda seropozitif RA’da bakılan serum PECAM-1 seviyesinin seronegatif RA ile benzer düzeyde olduğunu saptadık. Wallberg-Jonnson ve arkadaşlarından farklı olarak hastalık süresiyle PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin arasında anlamlı ilişki bulamadık. Ek olarak PECAM-1 düzeylerinin CRP ve ESH seviyeleri ile korele olmadığını gösterdik.

Durez ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=112), ABILHAND-RA El Fonksiyon Anketi'nin hastalık süresi, eklem sayısı, hastalık aktivitesi ve HAQ skoru ile anlamlı ilişki gösterdiği belirlenmiştir (144). Batcho ve arkadaşlarının çalışmasında (n=132), ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi'nin hastalık aktivitesi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır(209). Literatürde, HAM düzeyleri ile ABILHAND-RA El Sonuç Anketi'nin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda HAM düzeyleri ile ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi skorlarının hastalık aktivitesi arttıkça daha yüksek olduğunu gösterdik. Ancak, ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi ile hastalık süresi değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon gözlemlemedik. Ayrıca, sabah tutukluğu süresi arttıkça ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi skorlarının azaldığını saptadık. Çalışmamız, hastalık aktivitesinin, ST süresinin ve şiddetinin el manuel yeteneklerini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir.

Sabah tutukluğu, RA'nın önemli semptomlarından biridir. Sabah tutukluğu eklemde ağrı, eklemde şişlik, eklem hareket açıklığının kısıtlılığı ve deformite gibi semptomlarla ortaya çıkar. Özellikle klinik olarak artriti tespit edilemeyen hastalarda, RA erken tanısı için önemli bir semptomdur(6). RA hastalarının önemli bir kısmında ST sık görülmesine rağmen, eklem sertliği ve ağrısından kaynaklanan bozulmuş sabah fonksiyonu klinik uygulamada genellikle

rutin olarak değerlendirilmemektedir. ST süresi ve ağrısının değerlendirildiği bir çalışmada, klinisyenlerin genellikle yalnızca sabah tutukluğunun süresini değerlendirdiği, ancak şiddetini dikkate almadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, sabah tutukluğunun uygun bir şekilde değerlendirilmesi, engelliliği en aza indirmek için erken ve uygun tedaviye olanak tanınması açısından büyük önem taşımaktadır(210). Literatüre bakıldığında Çobankara ve Corona-Sanchez (21,22) serum E-selektin düzeyi ile sabah tutukluğunu değerlendirmiş ve anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Öte yandan, Machold ve arkadaşlarının çalışmasında ICAM-1 ile sabah tutukluğu süresi arasında bir korelasyon bulunmuş, ancak Cush ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ICAM-1 ile sabah tutukluğu süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(23,24). Literatürde VCAM-1 ve PECAM-1 ile sabah tutukluğu süresinin ve şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. HAM düzeyleri ile sabah tutukluğunun şiddetinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde yoktur. Çalışmamızda ST süresi ve şiddeti ile serumda bakılan HAM düzeylerini karşılaştırdık. ST süresinin ve şiddetinin HAM düzeyleri ile korele olmadığını ortaya koyduk. Mengi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=52), DAS28 ile ST süresi ve şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada, hastalık aktivitesi ile ST şiddeti arasındaki korelasyonun, sabah tutukluğunun süresine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, ST süresi ve şiddeti arttıkça, VAS ağrı skoru ile HAQ skorlarının da yükseldiği gösterilmiştir(211). Çalışmamızda, sabah tutukluğu süresi ile şiddeti arasında güçlü bir korelasyon tespit ettik. ST süresi ile DAS28-CRP, VAS ağrı skoru, HAQ skoru arasında pozitif, SF-36 skorları ile negatif korelasyon olduğunu saptadık. Sonuçlarımız ST süresi arttıkça hastalık aktivitesinin ve ağrı şiddetinin arttığını göstermektedir. ST süresi arttıkça hastaların yaşam kalitesinin bozulduğu ve günlük aktivitelerini yapmakta zorlandıkları elde ettiğimiz bulgulara göre söyleyebiliriz. Erken artrit ve RA'nın erken tespitine yönelik gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, eklem ağrısı ile gelen ve ST ≥ 60 dakika olan hastaların ST olmayan hastalara göre daha fazla artrit geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, ST'nin klinik

uygulamada RA tanı sürecinde yardımcı olduğunu, ancak optimal ayırt edicilik için diğer özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. ST süresinin en az 30 dakika olması, en iyi duyarlılık ve özgüllük kombinasyonuna sahipti (%74 ila %77 duyarlılık ve %48 ila %52 özgüllük). Ancak, daha yüksek bir özgüllük ($\geq$ %80) tercih ediliyorsa, 60 dakika sınırının daha uygun olduğu tespit edilmiştir (10). Orange ve arkadaşlarının ST üzerine gerçekleştirdikleri çalışmada, bir saatten uzun süren sabah tutukluğu süresi ve şiddetinin DAS28 ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak, sabah tutukluğu süresinin yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süresi, anti-CCP, RF ve sigara ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan, hastalık süresinin tutukluk şiddeti ile anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir(212). Çalışmamızda ST süresi ve şiddeti ile RF ve Anti-CCP titreleri arasında ikili korelasyon saptanmamıştır. Bunun yanında Westhoff ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği üç yıllık çalışma, ST şiddeti ve süresi ile diğer hastalık aktivitesi ve şiddetini gösteren parametreler arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. ST ile ağrı, DAS28 ve hassas eklem sayısı arasında yüksek derecede korelasyonlar tespit edilmiştir. Ancak, şiş eklem sayısı ile CRP ve ESR arasındaki korelasyonlar daha zayıf olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, kullanılan antiromatizmal ilaçların türü veya dozları ile ST arasında herhangi bir doz-etki ilişkisi ortaya konulamamıştır(213). Hazes ve arkadaşları, ortalama hastalık süresi 9 yıl olan 78 RA hastasında ST'yi süre ve şiddet olarak değerlendirmiş ve hastalığı aktif olan grubun %89'unun ve inaktif olan grubun %81'inin ST bildirdiğini göstermiştir. İki grup arasındaki sabah tutukluğu süresi benzer bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak, aktif hastalığı olan bireyler, inaktif hastalığı bulunanlara göre daha fazla sabah tutukluğu şiddeti yaşadıklarını belirtmişlerdir; bu da şiddet ölçümlerinin süre ölçümlerine kıyasla daha iyi bir ayırıştırma gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Sabah tutukluğu şiddeti için VAS (0-10) kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, aktif ve inaktif hastalık durumlarını ayırt etmede duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %44 olarak bulunmuştur(214). Khan ve

arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=5439), hastalık aktivitesinin artmasıyla ST süresinin de uzadığı gösterilmiştir. Kontrol altında görünen hastalar bile önemli sürelerde ST bildirmiştir; $DAS28 \leq 3.2$ olan 1594 hastanın %16'sı 30 dakikadan fazla sabah tutukluğu yaşarken, bu hastaların %46'sı bir saatten fazla süren ST bildirmiştir. Sabah tutukluğunun aktif ve inaktif hastalığı ayırt etme doğruluğu orta düzeyde bulunmuş olup, ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.74 (0.72-0.75) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, ST süresi ile ağrı, HAQ skoru ve DAS28 arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Öte yandan, tutulan eklem sayısı ve ESH ile olan korelasyonlar zayıf olarak belirlenmiştir(74). Yazıcı ve arkadaşlarının çalışmasında, ST ile VAS ve HAQ skoru arasında önemli bir ilişki bulunmuş, ayrıca daha düşük düzeyde anlamlılıkla ST'nin şiş ve hassas eklem sayıları ile de ilişkili olduğu, ancak ESR ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (215) Yapılan pan-Avrupa anket çalışmasında, sabah tutukluğunun süresinin ve şiddetinin artmasının çalışma yeteneğini azalttığı ve erken emekliliğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (216).

Samancı ve arkadaşlarının ileri evre RA hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada (n=78), anti-CCP ve RF pozitifliklerinin ST süresi, ŞES ve ESH değerleri ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, anti-CCP pozitif RA hastalarının HAQ skoruna göre, anti-CCP negatif hastalara kıyasla daha yüksek işlevsel engellilik düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir(217). Van der Helm ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=122), anti-CCP pozitif RA hastalarının, anti-CCP negatif RA hastalarına kıyasla daha fazla şiş ekleme sahip olduğu ve daha fazla radyolojik hasar gösterdiği belirlenmiştir(114). Kastbom ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=242), hastalar 3 yıl boyunca izlenmiş, anti-CCP antikorlarına göre pozitif olan grupta daha yüksek ESH, CRP ve DAS-28 değerleri bulunmuştur. Ancak, HAQ skorunda önemli bir fark gözlemlenmemiştir(218). Mouterde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (n=813), hastalar 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Seropozitif hastalarla karşılaştırıldığında, seronegatif hastaların başlangıçta daha düşük DAS28 ve daha düşük total

MSHS skoruna sahip oldukları gösterilmiştir. Üç yılın sonunda radyografik progresyon oranının seronegatif hastalarda anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir(219). Yacoup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RF seviyeleri, hastalık süresi, hastalık aktivitesi, ST süresi ve SF-36'nın fiziksel fonksiyon ve beden ağrısı alanları ile korelasyon göstermiştir. Anti-CCP pozitif olan hastalar, negatif gruba kıyasla daha şiddetli ağrı, yüksek klinik aktivite ve ciddi radyografik hasar göstermiştir. Anti-CCP seviyeleri ile hastalık süresi, total MSHS, HAQ ve sabah tutukluğu süresi pozitif korelasyon göstermiştir(220) Çalışmamızda seropozitif RA ile seronegatif RA grupları arasında hastalık aktivitesi skorları benzerdi. Hastaların fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini değerlendirdiğimizde, HAQ skoru ve SF-36 açısından seropozitif RA ve seronegatif RA hastaları arasında anlamlı fark yoktu. Seroloji ile ABILHAND-RA El Fonksiyonu Anketi ve MSHS skorları arasında korelasyon saptanmadı.

El tutulumu ise, RA'nın karakteristik erken belirtisidir. MKF, PIF ve el bileği eklemi sinoviti, palpasyonla belirgin hassas şişliklere neden olur ve erken aşamada önemli derecede hareket kısıtlılığına yol açabilir(77). Çalışmamızda, eklem tahribatının değerlendirildiği MSHS skoru ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak, hastalık süresi ile MSHS arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik. Eklem aralığında daralma ve erozyon skorları ile sabah tutukluğunun süresi arasında ilişki saptamadık. Literatürde, HAM düzeyleri ile mSHS'nin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serumda ölçülen HAM düzeyleri ile MSHS arasında karşılaştırma yaptık, ancak anlamlı bir ilişki elde edemedik. Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (n=1034), hastalık aktivitesinin MSHS ile korelasyon göstermediği, ancak HAQ skoru ile anlamlı bir ilişki sergilediği belirlenmiştir. Bu bulgular, görünür radyografik eklem hasarının yokluğunda bile hastalık aktivitesinin fonksiyonel engellilik ilerlemesini etkilediğini ortaya koymaktadır(221). Çalışmamızda MSHS ile HAQ arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Gossec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (n=191), remisyonda olan hastaların daha düşük total MSHS değerlerine sahip olduğu

gösterilmiştir. Daha uzun süre remisyonda olan hastalarda daha az eklem hasarı görülmektedir(222). Combe ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (n=172), hastalar 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu süre zarfında total MSHS ile RF pozitifliği, CRP seviyesi, ESH ve ST süresi arasında korelasyon değerlendirilmiştir. Çalışma, bu değişkenlerin total mSHS ile ilişkili olduğunu, ancak sabah tutukluğu süresinin radyolojik progresyon için zayıf bir prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymuştur(223). Çalışmamızda mSHS, RF ve anti-CCP ile korele saptanmamıştır. Bunun yanında ST süresi ile MSHS arasında anlamlı değişiklik saptamadık.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA'da tanının erken konulması ve hastalık aktivitesinin tespiti, eklem dokusundaki hasarın önlenmesi, hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, el eklemleri başta olmak üzere eklem fonksiyonlarının korunması, sabah tutukluğunun ortadan kaldırılması ve bunlara yönelik tedavi yaklaşımlarının izlenmesi son derece önemlidir. Çalışmamızda, romatoid artrit (RA) tanısı konulan hastalarda serumda ölçülen hücresel adezyon molekülleri (HAM) düzeylerinin hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu, el fonksiyonları ve eklem hasarı üzerindeki etkilerini araştırdık. Hasta sayısının az olması, prospektif değil kesitsel bir çalışma olması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Serum HAM düzeyleri ile MSHS ve sabah tutukluğunun ilişkisini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olması da çalışmamızın en güçlü yanıdır. RA değerlendirmelerinde hastanın perspektifinin dikkate alınması son derece önemlidir. Sabah tutukluğunun RA için yeni sınıflandırma kriterlerinden çıkarılmasının bilimsel gerekçesi anlaşılabilir olsa da, bu durum hastanın hastalık deneyiminin önemsiz ve sınırlı bir değer taşıdığı izlenimini yaratabilir. Tedavi planlaması yaparken ve prognozu belirlerken sabah tutukluğunun süresinin ve şiddetinin mutlaka dikkate alınması gerektiğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda yer alan sonuçlar, RA hastalarında HAM düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. HAM düzeyleri, sabah tutukluğunun süresi, sabah tutukluğunun şiddeti, yaşam kalitesi, günlük aktiviteler, manuel el fonksiyonları, eklem erozyonu ve eklem aralığında daralma skorları ile korelasyon göstermedi. HAM düzeyleri ile hastalık aktivitesinin ilişkisini değerlendirdiğimizde, VCAM-1 düzeyinin aktivite arttıkça azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte, E-selektinin, ICAM-1'in ve PECAM-1'in hastalık aktivitesini yansıtmak konusunda etkili olmadığı görüldü. Bu bulgular, HAM düzeylerinin RA'da klinik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılmasını cesaret kırıcı hale getirmektedir.

Bununla birlikte, HAM seviyelerinin belirlenmesinin, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan durumların ayırımında (tanıda) faydalı olabileceği görülmüştür. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan skarlama sistemleri, belirli biyobelirteçleri kullanarak bu değerlendirmeleri yapmaktadır. RA'da hem tanı koymada hem de hastalık aktivitesini, eklem hasarını, sabah tutukluğunun süresini ve şiddetini, hastanın fonksiyonelliğini ve yaşam kalitesini değerlendirmede, tek başına kullanılabilecek veya mevcut biyobelirteçleri destekleyecek yeni biyobelirteçler, güncel araştırmaların ilgi odağı olmaya devam etmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. J Y, Q L. Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med [Internet]. 2023 May 18 [cited 2024 Feb 17];388(20):1919–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37195962/>
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2024 Feb 17];388(10055):2023–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580–8.
4. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SMM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2010 Mar 12 [cited 2024 Feb 18];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226018/>
5. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316–22.
6. Krijbolder DI, Wouters F, Van Mulligen E, Van Der Helm-Van Mil AHM. Morning stiffness precedes the development of rheumatoid arthritis and associates with systemic and subclinical joint inflammation in arthralgia patients. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Feb 18];61(5):2113–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34401906/>
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 18];61(4):290–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874828/>
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum [Internet]. 1988 [cited 2024 Feb 18];31(3):315–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358796/>
9. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Feb 18];51 Suppl 6(SUPPL. 6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221588/>
10. van Nies JAB, Alves C, Radix-Bloemen ALS, Gaujoux-Viala C, Huizinga TWJ, Hazes JMW, et al. Reappraisal of the diagnostic and prognostic value of morning stiffness in arthralgia and early arthritis: results from the Groningen EARC, Leiden EARC,

- ESPOIR, Leiden EAC and REACH. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2024 Feb 18];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904188/>
11. Arab Alkabeya H, Hughes AM, Adams J. Factors Associated With Hand and Upper Arm Functional Disability in People With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Feb 18];71(11):1473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320976/>
 12. Bodur H, Yılmaz Ö, Keskin D. Hand disability and related variables in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 18];26(6):541–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079993/>
 13. Horsten NCA, Ursum J, Roorda LD, Van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AF. Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *J Rehabil Med* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Feb 18];42(10):916–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21031287/>
 14. Guenther C. β 2-Integrins - Regulatory and Executive Bridges in the Signaling Network Controlling Leukocyte Trafficking and Migration. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Apr 22 [cited 2024 Feb 18];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35529883/>
 15. Agarwal SK, Brenner MB. Role of adhesion molecules in synovial inflammation. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Feb 18];18(3):268–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16582691/>
 16. Pang X, He X, Qiu Z, Zhang H, Xie R, Liu Z, et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 18];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588107/>
 17. Genetic evidence for functional redundancy of Platelet/Endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1): CD31-deficient mice reveal PECAM-1-dependent and PECAM-1-independent functions - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10072554/>
 18. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 Sep [cited 2024 Feb 18];61(9):804–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12176805/>
 19. Boers M, Buttgereit F, Saag K, Alten R, Grahn A, Storey D, et al. What Is the Relationship Between Morning Symptoms and Measures of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Feb 18];67(9):1202–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25807939/>
 20. Mok CC. Morning Stiffness in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What is Known About the Effect of Biological and Targeted Agents? *Drugs Aging* [Internet].

- 2018 Jun 1 [cited 2024 Feb 18];35(6):477–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704191/>
21. Çobankara V, Özatlı D, Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli I, Türk T, et al. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE-selectin and thrombomodulin level. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2024 Feb 18];23(5):430–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278755/>
 22. Corona-Sanchez EG, Gonzalez-Lopez L, Muñoz-Valle JF, Vazquez-Del Mercado M, Lopez-Olivo MA, Aguilar-Chavez EA, et al. Circulating E-selectin and tumor necrosis factor-alpha in extraarticular involvement and joint disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Jun 19];29(3):281–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726101/>
 23. Cush JJ, Rothlein R, Lindsley HB, Mainolfi EA, Lipsky PE. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 27];36(8):1098–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8102057/>
 24. Machold KP, Kiener HP, Graninger W, Graninger WB. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 27];68(1):74–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8099860/>
 25. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2023 Nov 25 [cited 2024 Feb 18];402(10416):2019–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240831/>
 26. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr 1;32(2):174–87.
 27. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Feb 18];62(6):1576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191579/>
 28. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 18];16(5):707–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473269/>
 29. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Aug;6(8):468–76.
 30. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Feb 18];41(5):863–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175207/>

31. Puente A Del, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989 [cited 2024 Feb 18];129(6):1170–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2786329/>
32. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Apr 1;97(7):455–62.
33. Gravallesse EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2024 Feb 19];388(6):529–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780677/>
34. Van Der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):916–23.
35. 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* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Feb 20];31(1):3–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221595/>
36. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Feb 20];65(11):2773–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897126/>
37. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun 1;39(4):395–408.
38. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Feb 21];59(10):2661–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638005/>
39. Tezenas Du Montcel S, Michou L, Petit-Teixeira E, Osorio J, Lemaire I, Lasbleiz S, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 21];52(4):1063–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15818663/>
40. Han B, Diogo D, Eyre S, Kallberg H, Zhernakova A, Bowes J, et al. ARTICLE Fine Mapping Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis to Shared and Distinct HLA Alleles by Adjusting for the Effects of Heterogeneity. [cited 2024 Feb 21]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.013>.
41. Saevarsdottir S, Stefansdottir L, Sulem P, Thorleifsson G, Ferkingstad E, Rutsdottir G, et al. Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset. *Torkell Ellingsen* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 21];81:1085–95. Available from: www.srq.nu

42. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:330–7.
43. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Feb 21];8(6):342–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609003/>
44. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):38–46.
45. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010 May;34(3).
46. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 21];66(8):1998–2005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729427/>
47. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. 2011;
48. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Karim Raza ·, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1234 [cited 2024 Feb 21];106:58–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>
49. Afrasiabi S, Chiniforush N, Partoazar A, Goudarzi R. The role of bacterial infections in rheumatoid arthritis development and novel therapeutic interventions: Focus on oral infections. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 21];37(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37225674/>
50. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Dec 1;28(6):935–59.
51. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5).
52. Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2018 Mar 1;85(2):165–70.
53. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, Van Der Bijl AE, Venhuizen AC, Huizinga TWJ, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected? *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug 1;80(8):1096–8.
54. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a

67. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 25];35(6):727–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24324289/>
68. Van Venrooij WJ, Pruijn GJM. How citrullination invaded rheumatoid arthritis research. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 29;16(1).
69. Van Venrooij WJ, Van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: The past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jul;7(7):391–8.
70. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Feb 25];73(2):181–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602263/>
71. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Molecular Sciences Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *J Mol Sci* [Internet]. [cited 2024 Mar 1];2020:5238. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
72. Sci-Hub | Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary Care: Clinics in Office Practice, 45(2), 237–255 | 10.1016/j.pop.2018.02.010 [Internet]. [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.pop.2018.02.010>
73. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903–11.
74. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadoniene J, Gossec L, Hansen TM, et al. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Journal of Rheumatology*. 2009 Nov;36(11):2435–42.
75. Sparks JA. In the Clinic® rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):ITC1–15.
76. Rosen A, Weiland AJ. Rheumatoid arthritis of the wrist and hand. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1998;24(1):101–28.
77. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27(SUPPL. 1).
78. Ridley WE, Xiang H, Han J, Ridley LJ. Swan neck deformity. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct 1;62:159–60.
79. Williams K, Terrono AL. Treatment of boutonniere finger deformity in rheumatoid arthritis. *Journal of Hand Surgery*. 2011 Aug;36(8):1388–93.
80. Bullock Syed Rizvi Ayman M Saleh Sultan S Ahmed Duc P Do Rais A Ansari Jasmin Ahmed JA, Rizvi SA, Ahmed SS, Saleh AM. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Review Med Princ Pract* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 2];27:501–7. Available from: www.karger.com/mpp
81. Dyer GSM, Blazar PE. Rheumatoid elbow. *Hand Clin*. 2011 Feb;27(1):43–8.

82. Studer A, Athwal GS. Rheumatoid Arthritis of the Elbow. *Hand Clin.* 2011 May;27(2):139–50.
83. Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. The rheumatoid shoulder. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998;24(1):67–82.
84. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev.* 2021 Aug 1;44(4):1957–65.
85. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis - A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec 1;13(12):1195–202.
86. Chmell MJ, Scott RD. Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: An overview. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;366:54–60.
87. Herman AM, Marzo JM. Popliteal cysts: A current review. *Orthopedics.* 2014;37(8).
88. Burra G, Katchis SD. Rheumatoid arthritis of the forefoot. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998;24(1):173–80.
89. Jaakkola JI, Mann RA. A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle. *Foot Ankle Int.* 2004;25(12):866–74.
90. Reina-Bueno M, Munuera-Martínez P V, Pérez-García S, Del Carmen Vázquez-Bautista M, Domínguez-Maldonado G, Palomo-Toucedo IC, et al. Foot Pain and Morphofunctional Foot Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 3]; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18095042>
91. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 2];70(4):212–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570239/>
92. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia.* 2018 Apr 1;153(2):243–55.
93. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):361–71.
94. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management Shareable abstract (@ERSpublications). [cited 2024 Mar 9]; Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>
95. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 May 1;32(3):255–63.
96. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019 Sep 1;40(3):545–60.

97. M. Mellana W, S. Aronow W, Palaniswamy C, Khera S. Rheumatoid Arthritis: Cardiovascular Manifestations, Pathogenesis, and Therapy. *Curr Pharm Des.* 2012 Jul 3;18(11):1450–6.
98. Sen D, González-Mayda M, Brasington RD. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2014 Feb;40(1):27–49.
99. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015 Dec 1;14(12):1116–22.
100. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2017 Nov 1;43(4):561–71.
101. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci.* 2011 Feb;56(2):295–302.
102. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2018 Nov 1;44(4):571–84.
103. Dammacco Silvana Guerriero Giovanni Alessio Franco Dammacco R. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2058 [cited 2024 Mar 10];42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02058-8>
104. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(5):251–9.
105. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol.* 2021 Jul 1;144(4):403–12.
106. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jan 11;27(1):63–70.
107. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: Systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Jun;14(3):231–7.
108. Farng E, Friedrich JB. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Journal of Hand Surgery.* 2011 May;36(5):926–7.
109. Jónsson T, Valdimarsson H. Clinical significance of rheumatoid factor isotypes in seropositive arthritis. *Rheumatol Int.* 1992 Jul;12(3):111–3.
110. Guliaev S V., Strizhakov LA, Moiseev S V. [Rheumatoid factor: study history and concept evolution]. *Ter Arkh* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 12];95(5):444–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38159000/>
111. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91(5):528–34.

112. Vos I, Van Mol C, Trouw LA, Mahler M, Bakker JA, Van Offel J, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Mar 14];36(7):1487–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578492/>
113. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab Med*. 2019 Dec 1;39(4):525–37.
114. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5).
115. Mc Ardle A, Flatley B, Pennington SR, FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Mar 14];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028339/>
116. Connolly M, Mullan RH, McCormick J, Matthews C, Sullivan O, Kennedy A, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 16];64(4):1035–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076945/>
117. Batlivala SP. Focus on diagnosis: The erythrocyte sedimentation rate and the C-reactive protein test. *Pediatr Rev*. 2009 Feb;30(2):72–4.
118. Bartholomew's Hospital S, Ecla L. SHORT REPORTS. *Br Med J*. 1983;286.
119. Chauffaille M de L, Takihi IY, Prieto WH, Russo P de ST, Sandes AF, Perazzio AB, et al. New reference values for the old erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug 1;43(4):O214–7.
120. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Nov 19;279(47):48487–90.
121. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb 1;51(1):219–29.
122. Grassi W, Okano T, Di Geso L, Filippucci E. Imaging in rheumatoid arthritis: Options, uses and optimization. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Oct 3;11(10):1131–46.
123. Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017 Sep 1;55(5):917–41.
124. Østergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: Roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Feb;19(1):91–116.

125. D'Agostino MA, Haavardsholm EA, van der Laken CJ. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis; What is the current role of established and new imaging techniques in clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Aug 1;30(4):586–607.
126. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Medical Clinics of North America*. 2021 Mar 1;105(2):355–65.
127. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24.
128. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. 2011 [cited 2024 Feb 20];84(11). Available from: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1245
129. Loscalzo JFAS, KDL, HSL, LDL (Dan LJL. Harrison's principles of internal medicine. (No Title) [Internet]. [cited 2024 Mar 24]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130573781693502243>
130. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et al. LLC, Cambridge, USA. 30 Jyväskylä Central Hospital. 2011;63(3):573–86.
131. Studenic P, Aletaha D, De Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Oct 24 [cited 2024 Mar 25];82(1):74–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36280238/>
132. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36(6):729–40.
133. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45–56.
134. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Mar 30];152(10):2399–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856077/>
135. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009 Nov;35(4):745–57.
136. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(5):531–7.
137. Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, Goksel-Karatepe A, Kaya T. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 1;18(6):640–5.

138. Tamhane A, Redden DT, Mcgwin G, Brown EE, Westfall AO, Reynolds IV RJ, et al. Comparison of the Disease Activity Score using Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein in African-Americans with Rheumatoid Arthritis. [cited 2024 Mar 30]; Available from: <http://medicine.uab.edu/rheum/70918/>
139. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(SUPPL. 11).
140. Lee KE, Choi SE, Xu H, Kang JH, Park DJ, Lee SS. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec 1;37(12):2027–34.
141. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct 1;44(2):123–30.
142. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006 Oct 9;6.
143. (7) (PDF) Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36) [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301799662_Kisa_Form-36_SF-36'nin_Turkce_Versiyonunun_Guvenilirligi_ve_Gecerliliği_Reliability_and_VValidity_of_the_Turkish_Version_of_Short_Form-36_SF-36
144. Durez P, Fraselle V, Houssiau F, Thonnard JL, Nielens H, Penta M. Validation of the ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Aug [cited 2024 Mar 31];66(8):1098–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17170054/>
145. Başakci Çalik B, Gür Kabul E, Taşçi M, Erel S, Şimşek İE, Demir P, et al. Reliability and Validity of the Turkish Version of the ABILHAND Questionnaire in Rheumatoid Arthritis Individuals, Based on Rasch Analysis. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Mar 31];34(4):395–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010888/>
146. Swinkels HL, Laan RFJM, Van 't Hof MA, Van der Heijde DMFM, De Vries N, Van Riel PLCM. Modified sharp method: Factors influencing reproducibility and Variability. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31(3):176–90.
147. Wang HJ, Su CP, Lai CC, Chen WR, Chen C, Ho LY, et al. Deep Learning-Based Computer-Aided Diagnosis of Rheumatoid Arthritis with Hand X-ray Images Conforming to Modified Total Sharp/van der Heijde Score. *Biomedicines* [Internet].

- 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 1];10(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740376/>
148. Dias EM, Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, Van Der Heijde D. Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):375–9.
 149. Radu AF, Bungau SG, Kalyuzhny AE. cells Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. 2021 [cited 2024 Feb 21]; Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
 150. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec 29 [cited 2024 Apr 1];375(26):2519–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959716/>
 151. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17(1).
 152. Khan S, Mohammad A, O'Rourke KP. An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ir J Med Sci*. 2014 Dec 1;183(4):685–6.
 153. George MD, Baker JF, Wallace B, Chen L, Wu Q, Xie F, et al. Variability in Glucocorticoid Prescribing for Rheumatoid Arthritis and the Influence of Provider Preference on Long-Term Use of Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov 1;73(11):1597–605.
 154. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):329–39.
 155. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 19];73(7):924–39. Available from: [/pmc/articles/PMC9273041/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3473041/)
 156. Nomair AM, Abdelati · Abeer, Fatma ·, Dwedar I, Rehab Elnemr ·, Kamel YN, et al. The impact of folate pathway variants on the outcome of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 123AD [cited 2024 Apr 6];43:971–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06892-w>
 157. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):216–23.

158. Lima A, Bernardes M, Sousa H, Azevedo R, Costa L, Ventura F, et al. SLC19A1 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2014;15(6):807–20.
159. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review) Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review). 2014 [cited 2024 Apr 7]; Available from: www.cochranelibrary.com
160. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019 May 1;15(3):133–9.
161. Cutolo M, Boloşiu H, Perdriset G. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: Comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013 Jun;52(6):1132–40.
162. Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jul;12(4):581–8.
163. Saag KG, Gim GT, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2008 Jun 15;59(6):762–84.
164. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 1995;50(1):137–56.
165. SA B, T P. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Apr 7];36(3):237–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9133974/>
166. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1998 Apr 27;
167. Das SK, Pareek A, Mathur DS, Wanchu A, Srivastava R, Agarwal GG, et al. Efficacy and Safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial - An Indian experience. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2227–34.
168. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar 1;16(3):155–66.
169. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun 1;123(6):1386–94.

170. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
171. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. cells Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. [cited 2024 Apr 8]; Available from: www.mdpi.com/journal/cells
172. Vashisht P, O'dell J. Not all TNF inhibitors in rheumatoid arthritis are created equal: important clinical differences. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Aug 3;17(8):989–99.
173. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Apr 3;15(4):319–26.
174. Dass S, Vital EM, Emery P. Rituximab: novel B-cell depletion therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2006 Dec [cited 2024 Apr 29];7(18):2559–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17150009/>
175. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Apr 29];38(11):2977–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367943/>
176. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77.
177. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr 1;13(4):234–43.
178. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Apr 30];45(4):674–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495356/>
179. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019 Feb 1;58:i17–26.
180. Min HK, Kim H, Jeong HJ, Kim SH, Kim HR, Lee SH, et al. Risk of cancer, cardiovascular disease, thromboembolism, and mortality in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors: a real-world retrospective observational study using Korean health insurance data. *Epidemiol Health* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 30];45:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080728/>
181. Volin M. Soluble adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2005 Mar 18 [cited 2024 May 12];11(5):633–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15720279/>

182. Jin K, Luo Z, Zhang B, Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 May 13];8(1):23–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872620/>
183. Jutila MA. Selectins in Leukocyte Extravasation: Function of a Common Epitope on L- and E-Selectin. *Adv Pharmacol*. 1994 Jan 1;25(C):235–62.
184. McEver RP, Zhu C. Rolling cell adhesion. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2010 Nov 10;26:363–96.
185. Luo BH, Carman C V., Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:619–47.
186. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25(4):215–33.
187. Schmidt EP, Kuebler WM, Lee WL, Downey GP. Adhesion Molecules: Master Controllers of the Circulatory System. *Compr Physiol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jun 1];6(2):945–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065171/>
188. Postigo AA, Garcia-Vicuña R, Laffón A, Sánchez-Madrid F. The role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 1];16(1):69–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8136468/>
189. Smith CW. 3. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Jun 1];121(2 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241685/>
190. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Jun 1];6(12):1182–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16369557/>
191. Petruzzelli L, Takami M, Humes HD. Structure and function of cell adhesion molecules. *American Journal of Medicine*. 1999;106(4):467–76.
192. Schnoor M, Alcaide P, Voisin MB, Van Buul JD. Crossing the Vascular Wall: Common and Unique Mechanisms Exploited by Different Leukocyte Subsets during Extravasation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 2];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568666/>
193. Klimek E, Skalska A, Kwaśny-Krochin B, Surdacki A, Sulicka J, Korkosz M, et al. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 18];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864133/>
194. Ateş A, Kinikli G, Turgay M, Duman M. Serum-soluble selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Scand J Immunol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 Feb 18];59(3):315–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030584/>

195. Koch AE, Turkiewicz W, Harlow LA, Pope RM. Soluble E-Selectin in Arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 19];69(1):29–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691452/>
196. Egerer K, Hertzner J, Feist E, Albrecht A, Rudolph PE, Dörner T, et al. sE-selectin for stratifying outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2024 Jun 18];49(4):546–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910562/>
197. Kuuliala A, Eberhardt K, Takala A, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. Circulating soluble E-selectin in early rheumatoid arthritis: a prospective five year study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 18];61(3):242–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11830430/>
198. Vazquez-Villegas ML, Gamez-Nava JI, Saldaña-Cruz AM, Celis A, Sanchez-Rodriguez EN, Perez-Guerrero EE, et al. Functional disability is related to serum chemerin levels in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
199. Mason JC, Kapahi P, Haskard DO. Detection of increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in some patients with rheumatoid arthritis but not in patients with systemic lupus erythematosus. Lack of correlation with levels of circulating vascular cell adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 27];36(4):519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7681283/>
200. Nassonov EL, Samsonov MY, Chichasova N V., Nikiphorova EL, Tilzi GP, Demel U, et al. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 28];39(7):808–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908705/>
201. AOKI S, IMAI K, YACHI A. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 28];38(5):485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7901895/>
202. Blann AD, Herrick A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1995 Sep [cited 2024 Jun 27];34(9):814–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582719/>
203. Wellicome SM, Kapahi P, Mason JC, Lebranchu Y, Yarwood H, Haskard DO. Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: raised levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 28];92(3):412–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685670/>
204. Salem HR, Zahran ES. Vascular cell adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, oxidative stress, and systemic inflammation.

- Saudi Med J [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 28];42(6):620–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078723/>
205. Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jun 28];36(2):164–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9133922/>
 206. Gerasimova E V., Popkova T V., Gerasimova DA, Markina Y V., Kirichenko T V. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis at Low Cardiovascular Risk. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jun 29];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36979953/>
 207. Pamuk ON, Tozkir H, Uyanik MS, Gurkan H, Saritas F, Duymaz J, et al. PECAM-1 gene polymorphisms and soluble PECAM-1 level in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients: any link with clinical atherosclerotic events? *Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jun 29];33(12):1737–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201689/>
 208. Wållberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää-Dahlqvist S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 29];37(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18189187/>
 209. Batcho CS, Durez P, Thonnard JL. Responsiveness of the ABILHAND questionnaire in measuring changes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Aug 2];63(1):135–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824799/>
 210. Cutolo M. How should morning function in rheumatoid arthritis be assessed? Bibliographic study of current assessment. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 27];40(SUPPL. 125):17–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03009742.2011.566436>
 211. Mengi G, Aydoğmuş H, Taşkıran ÖÖ, Göğüş F, Beyazova M. Is it possible to objectively determine morning stiffness in rheumatoid arthritis? *Turk J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 2];70(2):180–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38948637/>
 212. Orange DE, Blachere NE, DiCarlo EF, Mirza S, Pannellini T, Jiang CS, et al. Rheumatoid Arthritis Morning Stiffness Is Associated With Synovial Fibrin and Neutrophils. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jul 25];72(4):557–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612614/>
 213. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Jul 27];47(7):980–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413345/>

214. Hazes JMW, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* [Internet]. 1993 Jul 1 [cited 2024 Jul 30];20(7):1138–42. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8371206>
215. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 2004;31(9).
216. Mattila K, Buttgerit F, Tuominen R. Impact of morning stiffness on working behaviour and performance in people with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;3:1751–8.
217. Samanci N, Ozdem S, Akbas H, Mutlu D, Gultekin M, Arman M, et al. ~~~~~ Diagnostic Value and Clinical Significance of Anti-CCP in Patients with Advanced Rheumatoid Arthritis. 2005;
218. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Aug 1];63(9):1085–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308517/>
219. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2024 Aug 1];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171038/>
220. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Aug 2];31(2):329–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814754/>
221. Nair SC, Bijlsma JWJ, Van Der Werf JH, Van Der Veen MJ, Linn-Rasker SP, Vreugdenhil S, et al. Do radiographic joint damage and disease activity influence functional disability through different mechanisms? Direct and indirect effects of disease activity in established rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2013 Sep;40(9):1505–12.
222. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Aug 1];63(6):675–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15140774/>
223. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: A multiparameter prospective study - Combe - 2001 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Aug 3]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8%3C1736::AID-ART308%3E3.0.CO;2-I](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131(200108)44:8%3C1736::AID-ART308%3E3.0.CO;2-I)

8. EKLER

EK 1: HASTA BİLGİ FORMU

Tarih:

HASTA BİLGİ FORMU

1. Adı- Soyadı:
2. Yaşı:
3. Cinsiyet:
4. Meslek:
5. Medeni durum: A) evli B) bekar C) boşanmış
6. A) Aile ile yaşıyor B) Yalnız yaşıyor. C) Diğer;
7. Eğitim durumu:
8. Sigara: / paket/yıl Alkol:
9. Boy: Kilo: BMI:
10. Şikayet ;

Eklem ağrısı var mı? Hangi eklem?	
Şiş eklemi var mı? Hangi eklem?	
Sabahları tutukluğu ne kadar sürüyor? (saat/dakika)	
Sabah tutukluğunun şiddeti için 0 (en iyi) -100 (en kötü) arasında bir sayı verebilir misiniz? (VAS şiddet skoru)	

11. RA tanısını ne zaman aldı? :
12. RA tipi: Seropozitif / Seronegatif
RF: pozitif/ negatif Anti-CCP: pozitif/ negatif
13. RA da daha öncesinde kullandığı ilaçlar:
14. RA güncel tedavisi:
15. Bilinen Ek hastalıkları:
16. Ailede Romatizmal Hastalık öyküsü:

EK 2: DAS28-CRP SKORU

		Hastanın DAS28 Skoru: -----
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)		
Şiş Eklemler Sayısı: ŞES28		
Hassas Eklemler Sayısı: HES28		
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH		
Global VAS (genel sağlık değerlendirme): VAS		
DAS28 = (0,56 × √HES28) + (0,28 × √ŞES28) + (0,70 × ln ESH) + (0,014 × VAS)		
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1
Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1		

EK 3: Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz.

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

Not: Yardımcı bir cihaz kullanılıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2, hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Test skoru, toplam skorun işaretlenen soru adedine bölünmesi ile hesaplanır. En fazla 3 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR Arthritis Rheum. 1980 Feb;23(2):137-45



Test Skoru (0-3): _____

EK 4: Kısa Form-36 (Short Form-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1

1) Genel olarak sağlığınızdaki aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel
☐₁

Çok iyi
☐₂

İyi
☐₃

Orta
☐₄

Kötü
☐₅

B2

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden
☐₁

Çok daha iyi
☐₂

Biraz iyi
☐₃

Hemen hemen aynı
☐₄

Biraz daha kötü
☐₅

Çok daha kötü
☐₆

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

B3

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
11) Yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

B4

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	☐ ₁	☐ ₂

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

B5

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	☐ ₁	☐ ₂

B6

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐₁ Çok Az ☐₂ Orta Derecede ☐₃ Epeyce ☐₄ Çok Fazla ☐₅

B7

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı ☐₁ Çok Az ☐₂ Hafif ☐₃ Orta ☐₄ Çok ☐₅ Pek Çok ☐₆

B8

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐₁ Biraz etkiledi ☐₂ Orta Derecede ☐₃ Epey Etkiledi ☐₄ Çok Etkiledi ☐₅

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆

B10

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli ☐₁ Çoğu zaman ☐₂ Bazen ☐₃ Ara sıra ☐₄ Hiç bir zaman ☐₅

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

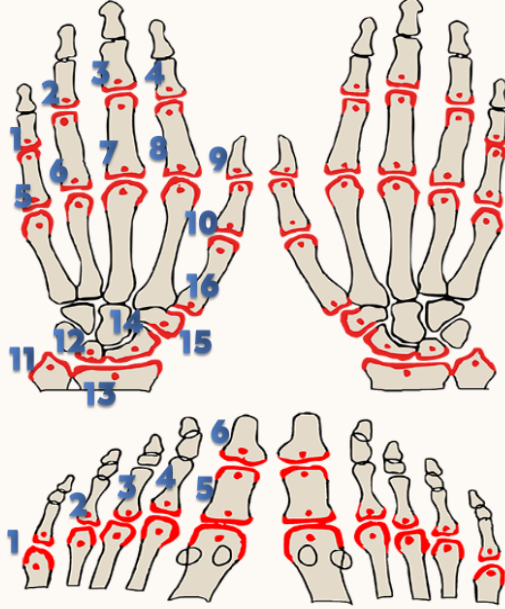
	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

EK 5: ABILHAND RA El Fonksiyon Anketi

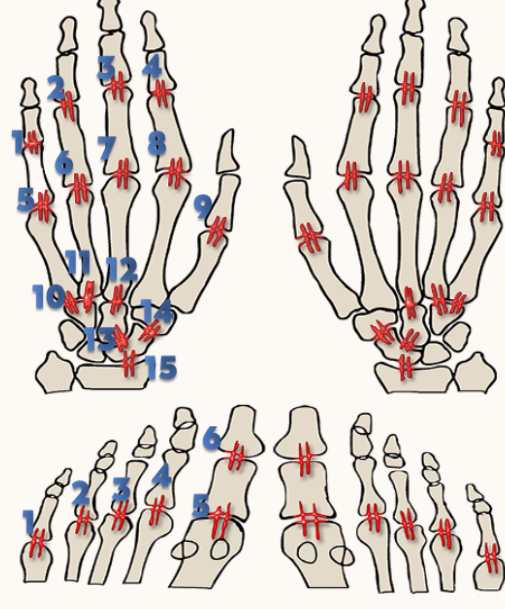
Aşağıdaki aktiviteleri yapmak ne kadar zor?	İmkansız	Zor	Kolay	? bilmiyorum
1 Bir teneke kutuyu yerden almak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
2 Zimba makinesi kullanmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
3 Bir cümle yazı yazmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
4 Tornavida kullanmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
5 Bir vidaya somunu sıkıştırmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
6 Bir ampülü değiştirmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
7 Et kesmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
8 Bıçakla patates soymak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
9 Cepten bozuk para çıkarmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
10 Kalemıraşla kalem açmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
11 Tırnakları törpülemek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
12 4 renkli basmalı tükenmez kalem tek elle kullanabilmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
13 Masada duran bozuk parayı elle kavramak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
14 Hediye paketi yapmak, bir şeyi paketlemek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
15 Anahtarı kilidin içinde çevirmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
16 Soğan soymak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
17 Saç taramak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
18 Cips paketini açmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
19 Musluğu kapatmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
20 Bir ceketin fermuarını çekmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
21 Kavanozun kapağını açmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
22 Çivi çakmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
23 Bir ceket veya çantanın çıkıtını kapatmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
24 Dikiş iğnesine ip geçirmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
25 Şişenin kapağını açmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
26 Tırnak kesmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .
27 Saç taramak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ .

EK 6: Modifiye Sharp Heijde Skoru (MSHS)

Modifiye Sharp Skoru Heijde Romatoid Artrit için geliştirilmiş bir radyografik ölçeklendirme sistemidir. Temel olarak eklemlerde daralma ve erozyonlar şiddeti arttıkça artan puanlarla skorlanır. Yüksek skor değeri daha fazla eklem hasarı anlamına gelir.



Her bir elde 16, ayakta 6 kırmızı alan erozyon açısından skorlanır



Her bir elde 15, ayakta 6 "çift çizgi"li eklem daralma açısından skorlanır

puan açıklama

0	Erozyon mevcut değil
1	Göze çarpan erozyon
2	Eklem yüzeyinin %30'u kadar erozyon
3	Eklem yüzeyinin %31 ile %50'i arasında erozyon
4	Eklem yüzeyinin %51 ile %80'i arasında erozyon
5	Kemik kollapsı

Sol	(0-5)	Sol	(0-5)	Sağ	(0-5)	Sağ	(0-5)
1.MKF	---	El B.1	---	1.MKF	---	El B.1	---
2.MKF	---	El B.2	---	2.MKF	---	El B.2	---
3.MKF	---	El B.3	---	3.MKF	---	El B.3	---
4.MKF	---	Radius	---	4.MKF	---	Radius	---
5.MKF	---	Ulna	---	5.MKF	---	Ulna	---
1.İF	---	Ayak1.İF	---	1.İF	---	Ayak1.İF	---
2.PİF	---	1.MTF	---	2.PİF	---	1.MTF	---
3.PİF	---	2.MTF	---	3.PİF	---	2.MTF	---
4.PİF	---	3.MTF	---	4.PİF	---	3.MTF	---
5.PİF	---	4.MTF	---	5.PİF	---	4.MTF	---
1.KMK	---	5.MTF	---	1.KMK	---	5.MTF	---

Total Erozyon Skoru (0-280): ____

puan açıklama

0	Normal
1	Fokal ya da asimmetrik daralma
2	Eklem boşluğunun %50'sinden azında daralma
3	Eklem boşluğunun %50'sinden fazlasında daralma
4	Ankiloz

Sol	(0-4)	Sol	(0-4)	Sağ	(0-4)	Sağ	(0-4)
1.MKF	---	El B.1	---	1.MKF	---	El B.1	---
2.MKF	---	El B.2	---	2.MKF	---	El B.2	---
3.MKF	---	El B.3	---	3.MKF	---	El B.3	---
4.MKF	---	Radius	---	4.MKF	---	Radius	---
5.MKF	---	Ulna	---	5.MKF	---	Ulna	---
1.İF	---	Ayak1.İF	---	1.İF	---	Ayak1.İF	---
2.PİF	---	1.MTF	---	2.PİF	---	1.MTF	---
3.PİF	---	2.MTF	---	3.PİF	---	2.MTF	---
4.PİF	---	3.MTF	---	4.PİF	---	3.MTF	---
5.PİF	---	4.MTF	---	5.PİF	---	4.MTF	---
1.KMK	---	5.MTF	---	1.KMK	---	5.MTF	---

Total Daralma Skoru (0-168): ____

Toplam Skor (0-448): ____