



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ALFA 1 ASİT
GLİKOPROTEİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE
RADYOLOJİK İLERLEME ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. SEVAL BAYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AĞUSTOS-2015

DİYARBAKIR



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ALFA 1 ASİT
GLİKOPROTEİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE
RADYOLOJİK İLERLEME ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. SEVAL BAYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

YARD. DOÇ. DR. SERDA EM

TEZ DANIŞMANI

AĞUSTOS-2015

DİYARBAKIR

ÖNSÖZ

Bizlere verdiği destekten ve uzmanlık eğitimimiz süresince yaptığı katkılardan dolayı Rektörümüz Prof. Dr. A. Jale SARAÇ' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e ve Prof. Dr. Kemal NAS'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez hocam Yard. Doç. Dr. Serda EM'e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim AİLEME,

Her zaman desteğini ve sabrını benden esirgemeyen, her konuda olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinin tamamını benimle birebir paylaşan, sevgisini ve anlayışını esirgemeyen eşim Hüseyin BAYAR'a ve oğlum Ali Emre'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Seval BAYAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR	3
TABLolar ve RESİMLER	5
ÖZET.....	6
SUMMARY	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. ROMATOİD ARTİT	9
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	9
2.3 ROMATOİD ARTRİTLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.4 PATOLOJİ VE PATOGENEZ	14
2.5 KLİNİK BULGULAR	17
2.6 LABORATUVAR BULGULARI	22
2.7 RADYOLOJİK BULGULAR.....	24
2.8 TANI	25
2.9 TEDAVİ.....	27
3. ALFA 1 ASİT GLİKOPROTEİN VE GENEL ÖZELLİKLERİ	38
4. MATERYAL VE METOD	39
4.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Olguların Seçimi	39
4.2. Çalışmanın Dizaynı	40
4.3. İstatistiksel Analiz	41
5. BULGULAR	42
6. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇ	51
8. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

ACPA	: Anti Citrulinated Peptide Antigen
ACR	:American Colege of Rheumatology (Amerika Romatizma Derneği)
Anti-CCP	: Anti siklik sitrünile peptid
ALT	:Alanin Transaminaz
APC	: Antijen Sunucu Hücre
AST	:Aspartat Transaminaz
BLyS	:B Lenfosit Stimülatör
C5	: Complement component 5
CCP	: Cyclic citrullinated peptide
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
DAS	: Diseae Activity Score (Hastalık aktivite indeksi)
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Disease modifying anti rheumatısmal drug
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ	: Health Assesment Quastionnaire
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: Human Lökosit Antigen
IFN- γ	:interferon-gama
Ig	: immünglobulin
IL 1	:interlökin 1
MCP	:Monosit Kemoatraktan Protein

MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsafalangeal
MTX	: Metotreksat
NSAI	:Non Steroid Anti İnflamatuvar
PAF	: Platelet aktive edici factor
PG	: Prostaglandin
PIF	: Proksimal interfalangeal
PMNL	: Polimiorfonükleer Lökosit
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	:Reseptör Aktivatör Naturel Killer Ligandı
RF	: Romatoid Faktör
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozis
SSZ	: Sülfasalazin
TGF- β	:Tissue Growth Factor β
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VAS	: Visual Analogue Scale
AAG	: Alfa 1 Asit Glikoprotein
ORM	: Orosomukoid

TABLÖLAR

Tablo 1: ACR/ EULAR 2010 RA Sınıflandırma kriterleri

Tablo 2: EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI' ye ait hastalık aktivite skorları ve yanıt değerlendirmeleri

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen RA ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo 4: Romatoid artritli hastalarda ilaç kullanım oranları

Tablo 5: RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları

Tablo 6: RA'lı hastaların hastalık aktivite sınıflandırması

Tablo 7: Gruplar arasındaki AAG ortalama düzeyi (mg/dl)

Tablo 8: Hastalık aktivite sınıflamasının AAG düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 9: RA hastalarında AAG düzeyi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik skollama parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 10: Larsen skoru ile DAS 28, hasta yaşı ve hastalık süresi ile arasındaki ilişki

RESİMLER

Resim 1: RA patogenezinde rol oynayan faktörler

Resim 2: ACPA (+) RA gelişimi

Resim 3: DAS 28 hesaplanmasında göz önüne alınan eklemler

ÖZET

Romatoid artrit (RA) kronik, inflamatuvar, simetrik ve dekrüktif eklem tutulumu ve ekstra artiküler bulguları olan otoimmün bir hastalıktır. Tedavide hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmalarda RA'da gelişen inflamasyona bağlı birçok akut faz reaktanının arttığı gösterilmiştir. Akut faz reaktanlarındaki yükselme bazı çalışmalarda hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar korele bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarda ve kontrol grubunda alfa 1 asit glikoprotein (AAG) düzeyini karşılaştırmak ve RA'lı hastalarda AAG düzeyinin hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar skorlaması arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran 56 RA'lı hasta ve 53 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. RA'lı hastalar muayene edilerek artrit ve hassas olan eklemleri belirlendi. DAS 28 (Disease Activity Score) değerleri hesaplandı ve hastalık aktiviteleri DAS 28 ve VAS ile belirlendi. Hastaların demografik verileri not edildi. RA ve kontrol grubunun AAG düzeyleri ELİSA yöntemiyle değerlendirildi. RA'lı hastaların son 6 ay içinde çekilmiş olan her 2 el ve ayak grafileri değerlendirilerek larsen radyolojik hasar skorlaması yapıldı ve kaydedildi.

RA'lı hastalarda AAG düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p=0.000$). AAG düzeyi ile DAS 28 ve larsen skorlaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.371$ - $p=0.714$).

Romatoid artritli hastalarda AAG düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi. AAG ile düzeyi DAS 28 ve larsen skorlaması arasında ilişki saptanmadı. RA hastalarında AAG düzeyinin sebat eden inflamasyona bağlı yükselebileceği ancak bunun erozyon gelişimiyle ilişkisinin olmadığı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Alfa 1 asit glikoprotein, Disease Activity Score 28, Larsen skorlaması

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory and autoimmune disorder with symmetrical and destructive joint involvement and extra-articular findings. Disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents are used in its treatment. In studies, it is shown that a lot of acute phase reactants increase due to inflammation. Elevation of acute phase reactants are found to be correlated with disease activity and radiologic damage in some studies. Aim of this study is to compare alfa-1-acid glycoprotein (AAG) in patients with RA and control group and to determine the relation of AAG level with disease activity and radiologic damage score.

56 patients with RA who presented to Rheumatology Clinic of Department of Physical Medicine and Rehabilitation Dicle University Faculty of Medicine and 53 healthy individuals were included in this study. Demographic data of patients were recorded. Joints with arthritis and damage in patients with RA were identified with examination. DAS 28 (Disease Activity Score) values were calculated and disease activities were identified with DAS 28 and VAS. AAG levels of both RA and control groups were identified with ELISA method. Larsen radiologic damage score was evaluated and recorded by radiographies of both hands and feet of RA patients which were taken in last 6 months.

In patients RA, a significant difference was detected comparing AAG level of th control group ($p=0.000$). There was no statistically significant relation between AAG levels with DAS 28 and larsen score ($p=0.371$ - $p=0.714$).

AAG levels was significantly higher in patients with RA. There was no statistically significant relation between AAG levels with DAS 28 and larsen score. It's thought that AAG level could be risen depending persistant inflammation but it isn't related with erosion evolution.

Key words: Rheumatoid arthritis, alfa-1-acid glycoprotein, Disease Activity Score 28, Larsen score

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), primer hedefi sinovyal dokular olan kronik, sistemik, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. RA hastalık aktivitesi zaman içerisinde dalgalanmalar gösterir. Kronik RA çeşitli derecelerde eklem destrüksiyonu, deformite ve fonksiyonel durumda kötüleşmeyle sonuçlanan progresif bir seyir izler. Hastalık modifiye edici ilaçların (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) kullanımı ile hastaların bir kısmı gözle görülür şekilde kontrol altına alınabilmektedir. DMARD tedavisine cevapsız hastalarda antitümör nekrozis faktör α (anti-TNF α) ajanlar ve CD-20 monoklonal antikorlar gibi biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. RA'da erken tanı ve tedavi sonucunda remisyondan söz etmek mümkün gibi görünmektedir (1).

Serum proteinlerinin α 1-globulin bandına dahil olan alfa 1 asit glikoprotein (AAG), orosomukoid (ORM) olarak da bilinir. Tüm proteinler içerisinde en yüksek oranda (%45) karbonhidrat içeren bir plazma proteinidir. 181 aminoasitlik polipeptit zincire sahip olan AAG'nin moleküler ağırlığı küçük olup (40.000 D) şeker yanında sialik asitçe de zengindir. Başlıca karaciğerde üretilir. Yapımı interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler tarafından tetiklenir. Yapısında beş adet Nbağlı glikan ihtiva etmektedir. Plazma yarı ömrünün 3-5 gün olmasının nedeni glomeruler filtrata kolaylıkla geçebilen düşük moleküler ağırlığa sahip olmasıdır. Enflamasyon ve doku nekrozuna cevap olarak plazma seviyesi artar. Akut faz reaktanı olarak ilk yükselen C-reaktif protein (CRP) ve α 1-antikimotripsinden sonra ilk 24 saat içinde plazma seviyesi yükselmeye başlar. 2-5 kat artarak maksimum seviyeye 3-5'inci günlerde ulaşır. İnflamasyon iyileşirken AAG düzeyi de buna paralel olarak düşmektedir (2,3). Fizyolojik durumlarda plazma düzeyi 0.36-1.46 g/l arasındadır (4). AAG düzeyi, serum, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar gibi örneklerde immünotürbidometrik yöntem veya ELİSA ile ölçülür.

Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarla kontrol grubu arasında AAG düzeyini karşılaştırmak ve RA'lı hastalarda AAG düzeyinin hastalık aktivitesi ve radyolojik erozyonlar ile arasındaki ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTİT

RA nedeni bilinmeyen artiküler ve ekstra artiküler tutulumla giden kronik multisistemik bir hastalıktır. İnflamatuar hücrelerin lokal olarak sinoviyuma invazyonu, sinoviyumda hiperplazi ve pannus oluşumuna sebep olmaktadır. Sonuçta, kıkırdak harabiyetine ve kemiğin destrüksiyonuna neden olarak, deformitelere ve eklem fonksiyon kaybına yol açmaktadır (5).

Hastalığın tanımlanması 1800 yılında Landre Beauvals tarafından yapılmış olmasına rağmen romatoid artrit terimi ilk olarak 1876 yılında Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmıştır. RA teriminin Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından kabulü ise 1941 yılında olmuştur (6).

Hastalığın bireylere sosyal ve ekonomik olarak önemli bir etkisi vardır. Artmış tedavi seçeneklerine rağmen uzun dönem prognozu iyi değildir ve ortalama yaşam beklentisi 3-18 yıl azalmıştır (7).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

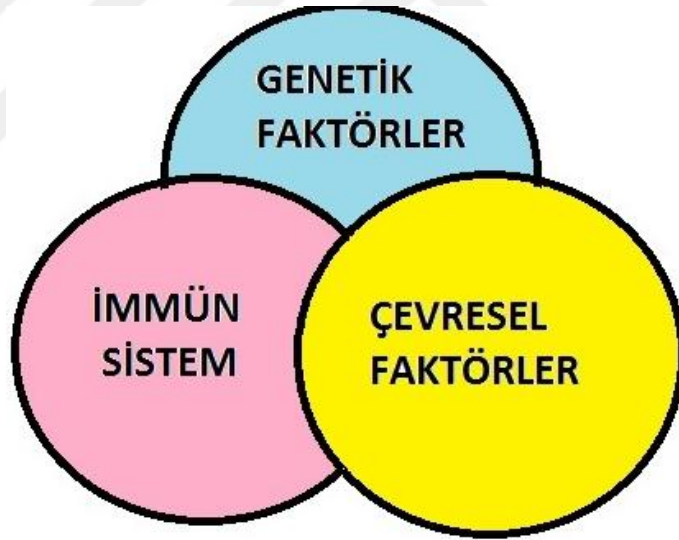
RA prevalansı tüm dünyada %0.5-1 arasındadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans, gelişmekte olan ülkelere göre belirgin şekilde yüksektir (8). En düşük prevalans Afrika kırsalında, en yüksek prevalans ise Amerika'da bazı yerli bölgelerinde saptanmıştır (9).

Ülkemizde RA epidemiyolojisini araştıran ilk çalışma 1968 yılında İstanbul- Sağmancılar bölgesinde yapılmıştır. Bu çalışmada yaklaşık 10000 kişi taranmış ve prevalans %0.22 olarak hesaplanmıştır (10). İzmir Balçova ve Narlıdere'de yapılan başka bir çalışmada 2835 kişi taranmış kaba prevalans %0.49 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışma sonuçlarının 2000 yılı genel nüfus sayımı verilerine göre Türk toplumuna genellendiğinde prevalans %0.36 olup bu değer diğer Akdeniz ülkelerine benzerdir (11). Ülkemizde bildirilen diğer bir çalışma ise Antalya ilinde yapılmış olup kaba prevalans % 0.38 olarak bildirilmiştir (12). Ülkemizde yapılmış RA ile ilgili insidans çalışması bulunmamaktadır (9).

RA'da kadın/erkek oranı 2/1'dir (8). RA insidansı erkeklerde yaşla birlikte artar; kadınlarda ise doğurganlık çağında görülmeye başlar ve 45 yaşına kadar yaşla birlikte insidans artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır (1). Son zamanlarda, yıllar içinde RA insidansında azalma görülmektedir. Rochesterin epidemiyoloji çalışmasında 1955-1964 yılları arasında insidans 100.000'de 61 iken ile 1985-1994 yılları arasında 100.000'de 33'e gerilemiştir (13).

2.3 ROMATOİD ARTRİTLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

RA gelişiminde veya progresyonunda birçok risk faktörü vardır. Bunlar; genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigara alışkanlığı ve eğitim düzeyidir. RA gelişiminde %50-60 genetik faktörlerin sorumlu olduğu, geri kalan kısmının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir (14).



Resim 1: RA patogenezinde rol oynayan faktörler (15).

2.3.1 Genetik:

Aile çalışmaları RA'nın gelişiminde genetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda RA gelişme riski kardeşlerde %4, birinci derece akrabalarında %4.7 ve ikinci derece akrabaları için yaklaşık %1.9 olarak saptanmıştır. Seropozitif hastalarda bu risk daha da artmakta ve birinci derece akrabalarda RA beklenenden 4 kat daha fazla görülmektedir. Monozigotik

ikizlerden biri hasta olduğunda diğerinde risk %12-%15 olarak belirtilirken dizigotik ikizlerde aynı oran %3.5 olarak saptanmıştır. Bu sonuçta hastalığın ortaya çıkışında genler kadar çevresel faktörlerin de rolü olduğu hipotezini destekler (16). 13 monozigotik ikiz çiftte RA ile sigara arasındaki ilişki araştırılmış ve 13 çiftin 12'sinde hastalık sigara içen ikiz eşinde görüldü. Bu durum, hastalığın etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğinin en önemli kanıtlarından biridir (17).

RA için HLA DR4 alleli ve ilişkili allellerin temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. Genetik etkinin yaklaşık %30-50'sinden HLA alelleri suçlanmaktadır (18,19). 1970'lerde yapılan bir çalışmada RA hastalarında %70, kontrol grubu bireylerde ise %28 oranında HLA DR4 eksprese edildiği görülmüştür. Bu ilişkinin varlığı pek çok etnik grupta gösterilmiştir (19).

HLA DR4'ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine olduğu iddia edilmiştir (20). Homozigot olarak DR4 allellerini taşımak ağır hastalık gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Özellikle DRB1*0401/0404 allellerini heterozigot olarak taşıyanlarda hastalığın ağır seyretme riskinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. HLA-DR5 (DRB 1*1101), HLA-DR2 (DRB1*1501), HLA-DR3 (DRB1*0301) ve HLADR7 (DRB 1*0701) gibi belirli HLA-DR allelleri kontrol hastalarında RA'lı hastalardan daha yüksek bulunduğundan RA gelişimine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (5).

PTPN22 geni T hücreleri, B hücreleri ve pek çok hematopoetik hücredeki hücre içi tirozin fosfataz enzimini kodlar. Bu gendeki tek gen polimorfizminin Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve RA gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde veriler vardır (21). PTPN22 geninin daha çok beyaz ırk, PADI4'ün ise daha çok Asya'lı RA hasta grubunda hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

2.3.2 Reprodüktif ve Endokrin Faktörler

Kadınlarda özellikle menopoz öncesi RA insidansının erkeklere göre artmış olması sebebiyle hormonal faktörlerin rol oynadığını düşünülmektedir.

Gebelikte, hastalık aktivitesi azalmakta, postpartum dönemde ise yeniden aktifleşmektedir. Özellikle birinci gebelik sonrasında postpartum ilk 3 ay yeni tanı oranı yüksektir ve yaklaşık 5 kat risk artmaktadır. Bu paradoksal sonucun emzirme ve prolaktin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23). Nulliparite RA için bir risk faktörü olarak görülmemektedir (24). RA'lı kadın ve erkek hastalarda düşük androjen seviyeleri görülmüştür. Birçok inflamatuvar hastalıkta (SLE, Crohn hastalığı, psoriasis, skleroderma) hipoandrojenizm görülebilen bir bulgudur (24). Oral kontraseptifler mevcut hastalık üzerine etkisi olmadığı halde RA gelişimini geciktirebilmektedir (25).

2.3.3 Çevresel faktörler

RA gelişiminde en güçlü çevresel risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır. Bu ilişki bundan yüzyıl önce tanımlanmıştır ama anti-citrullinated protein antibody'nin (ACPA) kullanıma girmesiyle daha açık bir şekilde ortaya konulmuştur (26). RA riski, sigara kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılıdır (27). Eğitim ve meslek ile belirlenen sosyoekonomik düzey ile RA riski arasında ters ilişki vardır (29).

Alkol tüketimi RA riskini arttırabilir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada alkol alan ve almayan bireyler kıyaslandığında, alkol alanlarda ACPA pozitif RA gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Artmış kırmızı et ve protein tüketiminin inflamatuvar artropatilerle ilişkisi olduğu veya mevcut RA'lı hastalarda inflamasyonu hafifletebileceğine dair yayınlar olsa da, hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet yoktur (28,31).

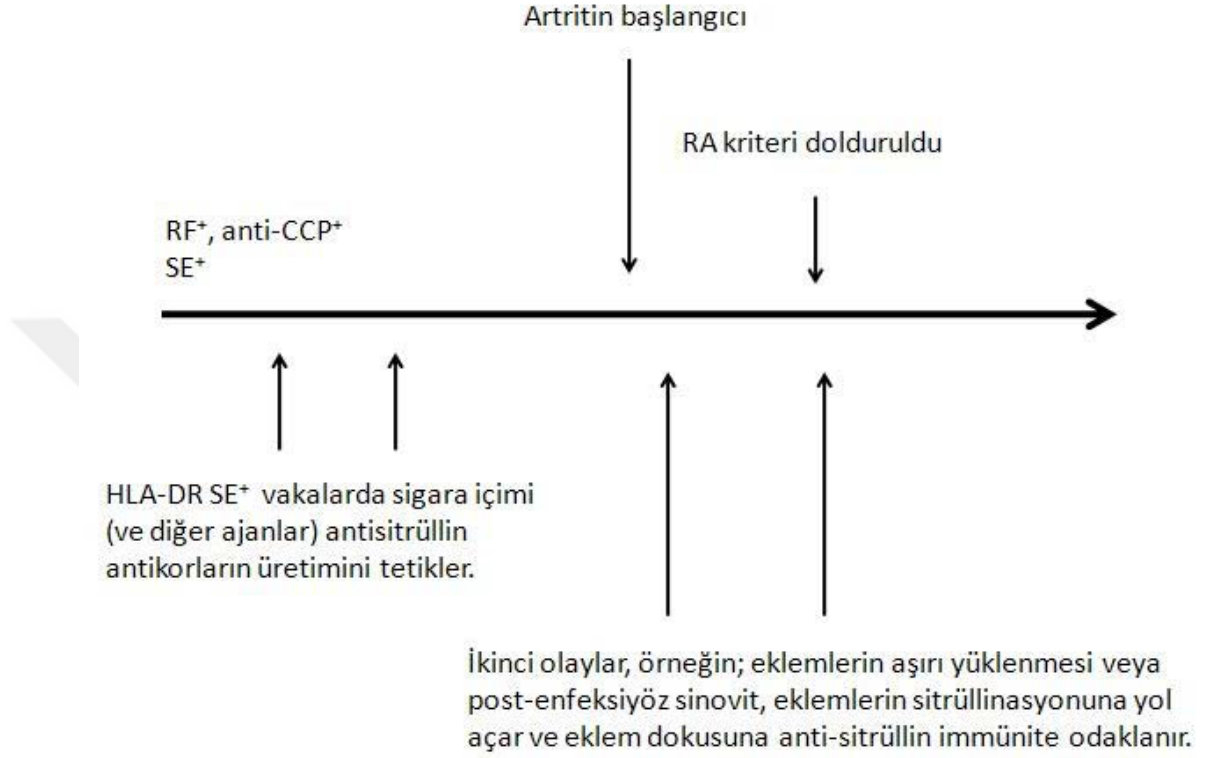
Çevresel faktörlerden en fazla enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmuştur. Bu ajanlardan biri Epstein-Barr Virüsü (EBV)'dür. RA hastalarında EBV'ye karşı artmış oranda antikorların bulunması ve virüsün bağışıklık sistemi bozuk olan kişilerde, B lenfositlerin içinde uzun süre yaşayabileceğinin anlaşılması üzerine EBV'nin etiyolojiye etkisi üzerinde durulmuştur. EBV kapsid antijenlerinden biri ile ortak epitopun QKRAA sekansları arasındaki homoloji de virüsün RA'lılarda uzun süre vücutta latent kalabilmesine olanak sağlayan ikinci bir veri olarak gösterilmiştir (32). Üzerinde durulan ikinci enfeksiyöz ajan ise M.tuberculosis'dir.

Çeşitli kıkırdak proteinleri ile mikobakteriyal proteinler arasında immünolojik çapraz reaksiyonların olması sebebiyle etiolojide bu ajan üzerinde durulmuştur. Fakat RA ile arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır. RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında parvovirüs B19'a ait viral DNA saptanmış olmasına rağmen RA için spesifik olduğu düşünülmemektedir. RA'lı hastalarda proteus mirabilis karşı oluşan immünglobulin G (Ig G) antikorlarının bulunması, bu mikroorganizmanın etiolojide rol alabileceğini düşündürmüştür (33). RA'yı taklit eden poliartrit tablosu rubella, insan T-hücreli lösemi virüsü (HTLV-1), hepatit B ve C virüs (HBV, HCV) enfeksiyonları sonrasında da ortaya çıkabilir (7).

2.3.4 Otoimmünite

RA'da immün reaksiyonlar üzerine yapılan neredeyse tüm çalışmalar otoantikorlar üzerinedir. Hastalığın seyrinde T-hücre reaktivasyonuna dair veriler oldukça sınırlıdır (34). B hücre maturasyonunu destekleyen yapıların otoantikor üretimini de uyardıkları saptanmıştır (35,36). Romatoid faktör (RF), ilk tanımlandığı tarihten günümüze kadar RA ile ilişkisi ortaya konan en önemli otoantikordur (34). İlk kez 1922 yılında Berlin Virchow Kliniği, Bakteriyoloji Enstitüsünde Karl Meyer tarafından tanımlanmıştır ve immün kompleks oluşumunu da içeren pek çok immün reaksiyonun sonucunda ortaya çıkar (37). Ancak geleneksel tanıma göre Ig G moleküllerinin Fc zincirlerini hedef alan otoantikorlardır. Sitrüline proteinlere karşı oluşan antikorlar RA-otoimmünite konusunda en önemli buluştur. RA'lı hastaların %50-70'inde, sağlıklı bireylerin ise %2'sinden azında görülür (38,39). Diğer inflamatuvar hastalıklarda ise çok daha seyrek. Bu antikorları ilginç kılan iki özellik vardır; neredeyse tüm ACPA pozitif RA'lı hastalarda antikorlar sinovitin başlangıcından en az 6 ay önce pozitifleşir (15,40,41). Sitrüline karşı otoantijenlerin neden olduğu immünite artritojeniktir (42). Bunun da ötesinde ACPA-pozitif hastalık seronegatif hastalıktan ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmelidir çünkü farklı terapötik ve prognostik özelliklere sahiptir (43). Gittikçe artan sayıda kanıt hastalığın farklı şiddette seyreden en az 2 farklı alt grubu olduğunu göstermektedir. Eskiden RF pozitifliğine göre yapılan bu ayırım artık daha duyarlı olduğu bilinen ACPA'nın

varlığına göre yapılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında ise RF ve ACPA birlikte pozitif olur. Bu hastalarda eroziv eklem hasarı, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler ve eklem dışı tutulum daha sık görülür (43).



Resim 2: ACPA (+) RA gelişimi

2.4 PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Enflamatuar poliartritlerin yaklaşık %40'ı RA tanı kriterlerini karşılamamaktadır ve bunlar andiferansiye artrit olarak tanımlanmaktadır. Andiferansiye artritlerin yaklaşık 1/3'ünde RA geliştiği görülmektedir (44). Normal sinoviyum, az sayıda hücre içeren iki tabakadan meydana gelir. Sinoviyal sıvı ile komşu olan intima, 1-2 hücre kalınlıkta ve bazal membranı olmayan bir tabakadır. Normal sinoviyumda tip A ve tip B hücre sayısı birbirine eşittir. RA'da erken dönemde sinoviyal dokuda ödem ve anjiogenez ön planda iken, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit meydana gelir. T ve B lenfositler ve plazma hücrelerinin yanında tip A ve tip B sinovisitlerde de artış olur (45).

Pannus, kartilaj ve kemiğin birleştiği bölgedeki sinoviyumun hiperplazisi ve yüksek vasküleriteyle karakterize dokudur. RA'daki tipik erozyonları pannus başlatmaktadır (46).

T-hücreleri: Sinoviyal membran hücrelerinin %30-50'sini T hücreleri oluşturmaktadır. CD4+ helper T hücreleri egemen T hücre grubudur. Sinoviyal sıvıda ise CD4+ ve CD8+ sayıları eşittir. RA'da sinoviyal T lenfositleri HLA-DR antijenleri ve CD 27'nin yüksek ekspresyonu ile aktive edilmiş yüzey fenotip özelliği göstermektedir. CD40; RA'da sinoviyum tarafından eksprese edilir ve ligandı olan CD40L T hücreleri üzerinde bulunmaktadır (47).

Patogenezin önemli adımlarından biri naiv CD4+ hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücrelere farklılaşmasıdır. RA'da sinoviyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonunu Th1 hücreler oluşturmaktadır. Bundan dolayı RA Th1 aracılıklı otoimmün hastalık olarak bilinmektedir. RA hastalarında Th1 sitokinlerin bol olması ve Th2 sitokinlerin azlığı, daha sonraları RA'da TNF-alfa'nın ana kaynağı olan monositlerin Th1 hücreleri tarafından aktive edilebilmesi bu kavramı desteklemiştir (48). Ancak son dönemde Th1/Th2 arasındaki dengeyle ilgili yeni bilgilerden dolayı bu görüş önemli ölçüde değişikliği uğramıştır. IL-17, TNF- α , IL-1 β ve IL-10'un sinoviyal mRNA seviyeleri, progresif eklem hasarı ile korelasyon göstermektedir (49,50,51).

B hücreleri: RA sinoviyumundaki T hücre aktivasyonunun B hücrelerine bağımlı olduğu saptanmıştır. RA'da B hücrelerinin görevi, antijen prezentasyonu, T hücre cevap modülasyonu, antikör ve sitokin yapımıdır. Ayrıca B hücreleri doğal immün yanıtın tetiklenmesinden sorumludur. Bu şekilde spesifik immün cevap ile non-spesifik immün cevap arasında köprü oluştururlar. Sinoviyumda fibroblast benzeri sinovisitler ve dendritik hücreler B hücrelerini ortama çeken, farklılaşmalarını ve sağ kalımlarını etkileyen faktörler (örn: BAFF, CXCL12, CXCL13, APRIL) üretirler (46). Son bulgular, B hücrelerdeki Ig-sınıf değişiminin T hücrelerinden bağımsız olabileceğini göstermektedir. Bunun için B hücrenin sağ kalımını uzatan ve RA sinoviyumunda artmış miktarlarda sunulan BAFF gereklidir (52). B hücre aktivatörleri olarak bilinen BLys ve April düzeylerinin RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (44).

RA'da kemik hasarı esasen osteoklast aracılığıyla gelişmektedir. RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand) osteoklastik aktiviteyi indükler. RANKL sadece T hücrelerden eksprese edilmez ayrıca nötrofillerden ve sinoviyal fibroblastlarda üretilir (46). Farelerde RANKL eksikliğinin aktif inflamasyona rağmen kemik hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. TNF- α kemik hasarı sürecini RANKL ekspresyonunu indükleyerek ve RANKL sinyalini arttırarak hızlandırır (46).

Kıkırdak erozyonunda, kemik erozyonundan farklı olarak sitokinlerin artmış ekspresyonunun etkisi sınırlıdır. TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositleri aktive edebilir ve kıkırdak yıkıcı enzimleri upregüle edebilir (53). RA'da pannus oluşumunda ve devamında anjiogenez anahtar role sahiptir. RA hastalarında sinovyal membranın mikroskopik incelemesinde vaskülaritede artış saptanmıştır (54). RA sinovyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopoietindir (54,55).

RA muhtemelen T hücre bağımlı antijen spesifik bir süreç sonucu başlar. Risk oluşturan HLA halotipleri ve diğer genetik özellikleri olan duyarlı kişilerde immün reaksiyon tetiklenir ve T hücre yanıtı meydana gelir. T hücre sitokinleri salınır, nötrofil, makrofaj ve B hücreleri kemotaksisi sağlanır. Süreç tamamlandıktan sonra makrofaj kaynaklı sitokinler sürece dahil olur. Sonuç olarak RA patogeneğinde T hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar önemli rol oynamaktadırlar (54).

2.5. KLİNİK BULGULAR

RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş ilerleyen sinsi bir başlangıçla kendini gösterir. RA çoğunlukla el küçük eklemlerini tutan poliartrit şeklinde görülmesine rağmen monoartrit şeklinde de başlayabilir. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı ve depresyon gibi nonspesifik bulgular da eşlik edebilir (9). Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek; omuz ve kalçaya göre daha sık tutulan eklemlerdir. Sabah tutukluğu yaygın ve önemli bir bulgudur, genellikle hareketsizlik sonrası

maksimum düzeydedir. Bir saatten fazla süren sabah tutukluğu görülebilmektedir (56,57).

El: RA'da en sık tutulan eklemler MKF, PİF ve el bileği eklemleridir. Özellikle 2. ve 3. parmak tutulumu sıktır. PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulumudur. Distal interfarengal (DİF) eklemlerin tutulumu hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir (58). El bileği tutulumu hemen her zaman simetrik (59). Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Ciddi hastalıkta el bileğinde subluksasyon meydana gelebilir. RA'da görülen ekstansör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekilde meydana gelir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır (60).

Eldeki karakteristik değişiklikler şunlardır: (60)

- (1) Proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ("Z" deformitesi);
- (2) DİF eklemlerinin kompanse edici fleksiyonu ile beraber PİF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi);
- (3) PİF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DİF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi),
- (4) Birinci interfalangeal eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklem flexiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı.

Dirsek: Dirsek tutulumu oldukça sıktır. İlk bulgusu dirseğin ekstansiyonundaki kısıtlılıktır. Dirsek supinasyon hareketinin kaybı radius başının tutulumunu düşündürür (61). Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursası romaoid nodüllerin en sık görüldüğü yerlerdir (62).

Omuz: RA hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuz eklemi tutulumu görülür. Özellikle yaşlı hastalarda daha sıktır. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler

eklemlerde de tutulum olur. Sinovite ilaveten çevre dokularda inflamatuvar lezyonlar görülür (bursit, tendinit) (59).

Aksiyel tutulum: Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. En önemli bulgusu servikal hareketlerde boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısıdır. Oksipitoatlantoaksiyal bileşke en sık tutulan kısımdır (63). Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir, erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon oluşabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen aralığın genişlemesidir. Çoğu hasta tanı sırasında asemptomatiktir. Parestezi, güçsüzlük, hissizlik, duyuda bozulma, spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrol kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi oldukça değişken klinik bulgularla karşımıza çıkabilir (61).

Kalça eklemi: Tutulumunun erken bulguları ağrı ve yürüme güçlüğü şeklindedir. Kalça tutulumuna hastalığın erken dönemlerinde pek rastlanmamaktadır (61). İleri kartilaj destrüksiyonu ve iki taraflı erozyonlara osteoporoz eklenerek asetabulum pelvis içine itilir (Asetabular protrüzyon). Avasküler nekroza bağlı lateral subluksasyonlar gelişir. Ayrıca eklem civarındaki iliopsoas, trokanterik ve iskiyal bursalarda inflamasyon gelişebilir (59).

Diz: Diz tutulumu çok siktir, erken dönemde, bazen ilk tutulan eklem olarak karşımıza çıkabilir ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. RA dizlerin her iki kompartmanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır. Effüzyon, kuadriseps kasında atrofi ve fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Erken evrede diz ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilir. Popliteal fossada sinovyal sıvının buraya doğru uzanması sonucu Baker kisti gelişebilir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendisini belli eden bu kist diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir (59).

Ayak bileği: Ayak eklemlerinin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve hastaların %10'unda ilk erozyonlar MTF eklemlerde meydana gelir. Ayak bileğinde tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemde progresif hasar oluşabilir (60).

Temporomandibuler Eklem: Bu eklem tutulmasında ağız açılması ağrılı ve kısıtlıdır. Eklemde krepitasyon alınır (59).

Krikoaritenoid Eklem: Bu eklem tutulumu sesli solunuma neden olur (stridor). Eklem hareketleri aşırı kısıtlanırsa pulmoner aspirasyon olabilir (59).

EKSTRA-ARTİKÜLER TUTULUM:

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgili olarak ekstra artiküler bulgular gelişmektedir. Eklem dışı belirtiler, seropozitif olan hastalarda daha sıktır ve özellikle amiloidoz, vaskülit ve akciğer fibrozisi gelişimi kötü prognostiktir. RF pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ekstra artiküler tutulum arasında ilişki olduğu görülmüştür (64).

Romatoid nodüller RA için spesifik bir bulgudur. RF pozitif hastaların % 20'sinde görülürken seronegatif hastalarda seyrekir. Nodüller ağrısız, sert, değişen boyutta ve sıklıkla alttaki periosta yapışık bazen de hareketli şişliklerdir ve genellikle şiddetli hastalık ile birliktedir. Daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, iskial ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşil tendonu üzerinde gelişir. İç organlarda ise en sık akciğerlerde olmak üzere, kalpte, larenkste, sklerada, santral sinir sisteminde de görülebilir. Akciğerde yerleşenler; periferik yerleşim gösteren, tek veya multipl nodüllerdir (64). RA hastalarında en sık görülen cilt bulgusu ise palmar eritemdir (65).

RA pulmoner sistemi etkileyebilir. Plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi solunum sistemi bulguları RA seyrinde gelişebilir (62). En sık pulmoner tutulum bulgusu plevral effüzyondur. Genellikle asemptomatik olup çoğunlukla eksüdatif karakterdedir (66). Romatoid pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında neoplaziler, tüberküloz, mantar enfeksiyonları akla gelmelidir. HLADR3, HLA-DRB1, HLA-B40 ve P_Z geni taşıyan hastalarda ciddi diffüz interstisyel fibrozis ve alveolit görülebilir. RA'nın interstisyel akciğer tutulumu uzun süreli aktif hastalığı olan, seropozitif olan ve sigara içen kişilerde daha sık görülmektedir. Genellikle her iki

akciğer alt loblarını tutar. Metotreksat, D-penisilamin ve altın tuzları da pulmoner tutulumu sebep olabilir (67).

RA'da belirgin kalp tutulumu sık değildir. Perikard sıvısında da plevral efüzyonda olduğu gibi düşük glukoz konsantrasyonu mevcuttur ve bu sıvı sıklıkla plevral efüzyon ile ilişkilidir. RA'ya bağlı endokardit, nodül veya vaskülit oluşumu, kapak yetersizliğine, iletim bozukluklarına ve koroner arter tıkanıklığına yol açabilir (67). RA hastalarında hücrel ve humoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak inflamasyonun iskemik kalp hastalığı riskini arttırdığı düşünülmektedir (68).

Vaskülit, nadir görülen, geç dönem komplikasyonudur. RA'lı hastalarda açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı olması halinde romatoid vaskülit düşünülmelidir. RA'da vaskülit gelişimi için; erkek cinsiyet, HLA DR4 ve yüksek titrede RF pozitifliği, nodülozis bulunması veya skleritin olması risk faktörüdür. Nodül oluşumu vaskülitin ilk göstergelerindendir. Romatoid vaskülitlerde patolojik bulgu panarterittir (69,70). Klasik bulgusu alt ekstremitelerde yerleşen derin kutanöz ülserleridir. Orta çaplı damar tutulumuyla digital iske mi, nekroz, gangren oluşumu görülebilmektedir. Vaskülitin seyrinde küçük çaplı damarlar da tutulabilmekte ve palpable purpura gözlenebilmektedir. Periferik sinirlerdeki vasa nervorumların tutulmasıyla vaskülitik nöropati gelişebilir. Buradaki klinik tablo distal sensoryal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multiplex olarak görülür (70). Elektromiyografi çalışmalarında RA hastalarında tuzak nöropati, hafif distal simetrik nöropati, mono/polinöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde periferik nöropatiler görülmektedir. Bunlardan en sık görüleni periferik tuzak nöropatileridir ve sinovyal hipertrofiye bağlı olarak gelişir. En fazla median, ulnar ve posterior tibial sinir tuzaklanması görülür (71).

Nadir görülen renal tutulum sonucu membranöz nefropati, glomerulonefrit görülebilmektedir. Altın tuzları, siklosporin, D-penicillamine, NSAID gibi ilaçların tedavide kullanılması sonucu böbrekler etkilenebilmektedir. Tedavinin yan etkisi olarak ya da RA'ya bağlı olarak hastalarda %25 oranında mikralbüminemi gelişebilir (67).

Amiloidoz: Amiloid AA tipidir ve geç dönem bulgusudur. Proteinüri görülmesi ile tanıya gidilir. Kalp, barsak, karaciğer ve cilt tutulabilir. Prognosu kötüdür (72).

RA'da anemi oldukça sık görülen bir bulgudur ve nedenleri multifaktöriyeldir. En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi görülmektedir. RA'lı hastalarda demir eksikliği izlenmese de vücuttaki demir kullanımı bozulmuştur. Demir bağlama kapasitesinde azalma görülürken retiküloendotelyal sistem hücrelerinde anormal demir birikimi izlenir. Eritropoetin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoetine verdiği yanıtta azalma olmaktadır. Aneminin şiddeti, hastalık ve özellikle periferik artritin şiddeti ile orantılı seyreder. Altın tedavisi, akciğer tutulumu ve yüksek titrede RF pozitifliğinde hastalarda eozinofili izlenebilir (67,73). Bunun dışında hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak sıkça trombositoz görülebilir. Bu durum akut faz yanıtı olarak kabul edilmelidir. Aşırı artmış trombositoz eklem dışı tutulumlarda özellikle akciğer tutulumu, periferik nöropati ve vaskülitte görülebilir. Burada gelişen trombositoz reaktif trombositoz olduğundan tromboza yatkınlık yaratmamaktadır (74). Trombositopeni ise Felty's sendromu ve immünosüpresif ilaç kullanımı dışında nadirdir. Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz hastalarda gelişebilmektedir. Hastalarda görülen diğer bir hematolojik bulgu ise eozinofilidir. Akciğer tutulumunda, vaskülitte, perikarditte, subkutan nodül varlığında ve altın tuzları tedavisinde eozinofili görülebilir (75).

Felty's Sendromu (FS): Seropozitif ve nodüllü hastalarda görülen geç dönem komplikasyonudur. Klasik tanımı ağır RA, splenomegali ve nötropenidir. RA'nın seyri süresince %1 FS gelişme riski vardır. Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni de görülebilir. Hastaların hemen hepsinde ESH yüksek saptanır (76).

Keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz tutulumudur. Episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerit diğer sık görülen göz bulguları arasındadır. Steroid kullanımına bağlı katarakt ve glokom, antimalaryallerin kullanımına bağlı keratopati ve retinopati gelişebilir (62).

Klinik olarak güçsüzlük ve iskelet kaslarında atrofi sık gelişir. Kas atrofisi, RA başladıktan sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında atrofi daha belirgindir, en çok interosseöz kaslarda ve kuadriseps kasında atrofi gelişir (62).

RA'da hastalık aktivitesine ve steroid kullanımına bağlı olarak sekonder osteoporoz sık görülür. Glukokortikoid tedavisi, düşük dozlarda dahi özellikle tedavinin erken dönemlerinde kemik kütlesinde önemli azalmaya neden olabilir. RA'daki osteopeni, hem juksta-artiküler kemiklerde hem de uzun kemiklerde meydana gelir (5).

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

RF; Ig G'nin Fc kısmına karşı oluşmuş Ig M yapısında otoantikorlardır (77). RF, hastaların %60-80 kadarında pozitifdir. RF sağlıklı bireylerin %5'inde pozitif olarak saptanabilir (sensitivitesi %69, spesifitesi %85) (78). RF pozitifliği yaşla artış gösterir, 65 yaş üstünde yaklaşık %10-20 oranında pozitiflik saptanır. RA dışında çeşitli hastalıklarda da RF pozitifliği görülebilir. Bu hastalıklar; sistemik lupus eritematozus (SLE), sjögren sendromu, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibrozis, tüberküloz, kronik karaciğer hastalığı, hepatit B, enfeksiyöz mononükleoz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, visseral leşmanyazis, şistozomiyazis ve sıtmadır (79,80,81). Normal değerleri laboratuvara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle <20 IU/ml'dir (82).

Anti-CCP Antikor; Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara anti CCP antikorları denir. Anti CCP testinin sensitivitesinin %68-75, spesifitesinin %98 olduğu bildirilmiştir (83). Çeşitli çalışmalarda anti CCP pozitif erken RA'da hastalığın daha eroziv seyrettiği görülmüştür (84,85). Schellekens ve arkadaşları 2 yıllık takiplerinde anti CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak hesaplamıştır (86).

Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV); Sitrülinize proteinlere karşı oluşan otoantikor ailesinin bir üyesidir. Anti-Sa antikoruna da denilen bu

antikorun RA için özgüllüğü %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25, ilerlemiş RA'da da % 47 olarak rapor edilmiştir (87).

Hematolojik bulgular; RA'lı hastalarda kronik hastalık anemisi görülür ve bu anemi genellikle normokrom normositer veya hipokrom normositer anemi şeklindedir. Genel olarak anemi ve trombositoz, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Şiddetli sistemik hastalıkta eozinofili görülebilir (5). Aktif RA'lı ve steroid tedavisi alan hastalarda çoğunlukla lökositoz vardır (81).

C- reaktif Protein (CRP): En sık kullanılan akut faz proteinidir. Yarılanma ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner. Hastalık aktivitesi ile koreledir (65).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH); Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. ESH yaşla beraber artmaktadır. (88). İnflamasyon varlığında ESH'nın artmasından, kanda düzeyi yükselen fibrinojen, alfa-2 makroglobülin ve immünglobülinler ön planda sorumludur (89).

Sinovyal Sıvı Analizi; Sinovyal sıvı eksuda karakterinde olup açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşüktür. Lökosit sayısı 5000-50000/mm³ arasında değişir ve %75'ten fazlasını nötrofiller oluşturur. Sinovyal sıvıda immün kompleksleri fagosit etmiş PMNL'ler görülebilir. Genellikle glukoz düzeyi serum glukoz düzeyinden düşüktür. Müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyonu dışlamak amacıyla kültür gereklidir (88).

2.7. RADYOLOJİK BULGULAR:

RA kronik, eroziv ve progresif bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanısı oldukça önemlidir. 1987 ACR tanı kriterlerinde radyolojik bulgular yer alırken, 2010 ACR/EULAR klavuzunda tanı kriterleri arasından çıkartılmıştır. Böylelikle henüz radyolojik bulgular başlamadan, erken evrede RA tanısına ulaşmak hedeflenmiştir (90). Eklem tutulumu ön planda olan RA'da radyolojik bulgular oldukça zengindir. RA'lı hastalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri konvansiyonel radyografi, USG, BT MRG, artrografi ve kemik sintigrafisidir (91,92). En sık kullanılan yöntem olan konvansiyonel radyografi (X-Ray) erken

evre hastalık döneminde genellikle normal olarak bulunmaktadır. Bu dönemde daha çok yumuşak dokuya ait değişiklikler ve periartiküler osteopeni saptanabilir (93).

Erken evre bulguları: Yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma, erozyonlar (93)

Geç dönem bulguları; Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyon, kuğu boynu, düğme iliği, z parmak deformiteleri, ankiloz tipik örnekleridir (93).

RA'da radyolojik erozyon skorlaması için yaygın olarak larsen skormalası ve modifiye sharp (van der Heidje modifikasyonu) skorlaması kullanılmaktadır. Larsen skorlamasında her 2 el ve her 2 ayak AP grafileri değerlendirilir. El grafisinde el bileği 4 bölüme ayrılılarak, 2-5. parmaklarda MKF ve PIF'ler 8 eklem sayılarak her iki elde toplam 24 eklem değerlendirilir. Ayak grafisinde ise 2-5 parmakların MTF'leri olmak üzere 2 ayakta toplam 8 eklem değerlendirilir. 32 eklem radyolojik değişiklikler ve erozyonlar açısından grade 0-5 arasında değerlendirilir. Grade 0: Normal, Grade 1: Hafif anomaliler; periartiküler yumuşak doku şişliği, periartiküler OP, hafif eklem aralığı daralması (EAD), Grade 2: Sınırlı anomaliler; el ve ayak parmaklarında küçük erezyonlar vardır. Grade 3: Belirgin anomaliler; erezyonlar ve EAD mutlaka olmalıdır, Grade 4: Şiddetli anomaliler; Orijinal eklem yüzeyleri hala kısmen korunmuştur, Grade 5: Mutilan anomaliler; orijinal eklem yüzeyleri ortadan kalkmıştır ve belirgin deformite vardır. Modifiye sharp skorlamasında ise el ve ayak grafilerinde eklemler hem erozyon gelişimi açısından hem de eklem aralığı daralması açısından skorlanır (90,93).

2.8. TANI

RA tanısı, klinik bir tanıdır ve patognomonik muayene bulgusu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde tanı, çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur (94). Genel olarak 18 yaşından büyük bir hastada, el ve ayak eklemlerinde simetrik artrit ve sabah tutukluğu varlığı özellikle RF ve/veya anti CCP pozitifliğinde RA tanısı kuvvetle

düşünülmelidir (95). 1987 yılında ACR tarafından RA sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Her ne kadar bu kriterler RA'lı hastaları klasifiye etmeye yönelik olsa da pratikte tanı kriteri olarak da kullanılmaktadır. RA tanısı için tanımlanan 7 kriterden en az 4 tanesinin hastada bulunması gereklidir. 1-4. kriterler en az 6 haftadır mevcut olmalıdır (96).

1987 ACR ROMATOİD ARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ: (96)

- Sabah sertliği
- Üç veya daha fazla eklem bölgesinin tutulumu
- El eklemlerinin tutulumu
- Simetrik artrit
- Romatoid nodül
- Romatoid faktör pozitifliği
- Radyolojik değişiklikler

ACR 1987 kriterlerine göre; RA tanısı için en az 4 kriter varlığı ve ilk 4 kriterin de 6 haftadan uzun sürmesi gerekmektedir (97). Ancak RA morbiditesi yüksek, progresif ve eroziv bir hastalık olduğu için yukarıdaki tanı kriterlerinin klinik olarak oturması geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır. Prognozu iyileştirmek, hastalığa daha erken tanı koymak, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek ve tedaviye ait yan etkileri azaltmak amacıyla Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) ve ACR 2010 yılında kullanmakta olduğumuz tanı kriterlerinde değişiklikler yapmıştır. Bu yeni tanı kriterleri klinik bulgulara (eklem bulguları ve semptom süresi) ve laboratuvar (akut faz reaktanları ve serolojik testler) sonuçlarına dayanmaktadır. Bu dört ayrı kategori kendi içinde skorlanarak puanlandırılır. RA tanısı için skor 6 puan ve üzerinde olmalıdır (92).

Tablo 1: ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Kesin RA	≥ 6 skor Tipik erozyon varlığı Uzun süreli hastalık ve geçmişteki kriterlerin RA tanımına uygunluğu	
Öncelikle zorunlu Kriter	2 1-En az bir eklemden klinik olarak aktif sinovit bulguları 2-Sinoviti açıklayan başka hastalığın olmaması	
1-Eklemler tutulumu (0-5)	1 büyük eklemler 2-10 arası büyük eklemler 1-3 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu ile birlikte veya değil) 4-10 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu ile birlikte veya değil) >10 eklemler (en az bir küçük eklemler)	0 1 2 3 5
2-Seroloji (0-3)	Negatif RF veya negatif ACPA Düşük pozitif RF veya Düşük pozitif ACPA Yüksek pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	0 2 3
3-Akut faz reaktanları (0-1)	Normal ESH veya normal CRP Anormal ESH veya anormal CRP	0 1
4-Semptom süresi (0-1)	< 6 hafta ≥ 6 hafta	0 1

Yeni tanı kriterlerinde laboratuvar bulguları önem kazanmıştır. Bu nedenle RF, Anti CCP, ESH ve CRP tanı amaçlı yakınması olan her hastada tetkik edilmelidir. RF pozitifliği yaklaşık %80 hastada mevcuttur (98). Anti CCP pozitifliği RA semptomlarından önce saptanabilir. Bu molekülün varlığı RA tanısında RF'ye göre daha spesifiktir. Anti CCP'nin RA tanısında duyarlılığı %75

spesifitesi ise ≥ 90 'dır. Özellikle erken dönem artriti olan hastalarda anti CCP oldukça önemlidir. Erken artritte RF negatif iken anti CCP pozitif olabilir (99). Anti CCP varlığı ve titreleri hastalığın prognozunda önemli olup hastalık aktivitesiyle de koreledir (100).

ESH ve CRP akut faz proteinlerindeki artışı ve buna bağlı inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren testlerdir. Her ikisi de hastalık aktivitesiyle koreledir (101,102).

RA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar:

Andiferansiye poliartrit, psöriyatik artrit, enfeksiyöz artritler, kristal artropatiler, reiter sendromu, enteropatik artritler, SLE, skleroderma, sarkoid artriti, polimiyalji romatika, polimiyozit / dermatomiyozit, fibromiyalji ve hipermobilité sendromu, eroziv inflamatuvar osteoartrit, viral poliartritlerdir (103).

2.9. TEDAVİ

RA'da tedavinin temel hedefi remisyondur. ACR remisyon kriterleri kullanılmaktadır (104). Remisyon diyebilmek için bu kriterlerden en az beşinin iki ay boyunca var olması gerekmektedir (105).

ACR remisyon kriterleri: (105)

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemden ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemden duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESR erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

Nonfarmakolojik Tedavi:

RA tedavisinde öncelikle hastalar hastalıkları hakkında eğitilmelidir. Artritli eklemün korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin

önlenmesi için fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Analjezi için sıcak, soğuk paketler, TENS ve diğer analjezik akımlar kullanılabilir (106).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ:

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar 4 sınıfta incelenebilir. Bunlar; NSAID'lar, DMARD'lar, kortikosteroidler ve biyolojik ajanlardır. RA'lı hastalarda eklem erozyonu erken dönemde başlamaktadır (107). Erken tanı ve DMARD tedavisine erken dönemde başlanması oldukça önemlidir. Bu bilgiler ışığında, DMARD tedavisi olabildiğince erken başlanmalıdır ve ilk 3 aydaki “pencere dönemi” diye tabir edilen süreç çok iyi değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda hastada ilk 3 ay sıkı takip yapılmalı ve maksimum 6 aya kadar düşük hastalık aktivitesi veya remisyon sağlamak amaçlanmalıdır (108).

1. Semptomatik ilaçlar

- a. Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID)
- b. Düşük doz kortikosteroidler

2. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)

- a. Konvansiyonel DMARD'lar
- b. Biyolojik ilaçlar
 - i. Anti-TNF ajanlar
 - ii. Rituksimab
 - iii. Abatesept, Anakinra, Tosilizumab, Tofasitinib

NSAID'lar: RA tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla kullanılırlar. Bu ajanların analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Salisilatlar, diğer NSAID'lar ve selektif siklooksijenaz 2 (COX 2) inhibitörleri bu grupta yer alır. Hastalığın seyrini değiştirmedikleri için RA tedavisinde tek başlarına kullanılmaları önerilmez

(109). DMARD'ların etkisinin geç başlaması sebebiyle tedavi başlangıcında DMARD'larla NSAID'lar ve/veya kortikosteroidler birlikte verilmelidir. En sık kullanılan klasik NSAID'lar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin; COX-2 selektif NSAID'ler etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik NSAID'ler refokoksib, selekoksib'tir. NSAID kullanımında en ciddi yan etki gastrointestinal sistemde görülür (110).

Kortikosteroidler: RA'nın aktif dönemlerinde düşük doz (<7,5mg/gün prednizolon eş değeri), pulse/ (100-1000mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları, semptomların giderilmesinde oldukça etkilidir (111). DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla kortikosteroidler "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır. Uzun dönemde radyolojik olarak eklem hasarını yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (112)

Kortikosteroidler gebelikte kullanılabilir. Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok düşük olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla emzirmeye devam edilebilir (113).

Kortikosteroidlerin yan etkileri arasında deride incelme, katarakt, osteoporoz, hipertansiyon, kan şekeri regülasyonunda bozulma, hiperlipidemi vb. bulunmaktadır. Genel olarak düşük doz kortikosteroidler (günlük 10 mg prednizolon ve altında dozlar) hastaların % 30-60'ında kullanılmaktadır. Bunun dışında organ tutulumlarında, tutulumun önemine ve şiddetine bağlı olarak daha yüksek dozlarda kortikosteroid kullanımı gerekebilmektedir (114).

Hastalık modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD): Glukokortikoidler ve NSAID'lar semptomları azaltsa da radyolojik progresyon üzerinde etkileri yoktur. DMARD tedavisi ise radyolojik progresyonu önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler (114).

Metotreksat (Mtx): Günümüzde RA tedavisinde en yaygın kullanılan ve genellikle ilk başlanan ilaçtır (115). Mtx folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Ayrıca apoptozu indüklediği, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu suprese ettiği, Th1 yolunu kısıtlarken Th2 yolunu arttırdığı, immünglobülin üretimini azalttığı, COX ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ettiği de tespit edilmiştir (116).

Hem oral hem de parenteral olarak kullanılabilir. Başlangıç dozu genellikle haftada tek doz 7,5-15 mg'dır. İstenilen etkiye ulaşabilmek için doz genellikle 1-3 ay sonra kademeli olarak (2,5-5 mg) 25-30 mg'a kadar arttırılabilir. Yaklaşık 6-8 haftada Mtx'in etkisi ortaya çıkmaktadır. DMARD'lar arasında etkinlik ve toksisite oranı en iyi olan ajan Mtx'tir.(117). Mtx'in alopesi, mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi sebebiyle ile folik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Mtx teratojenik bir ilaç olduğu için Mtx kullanan kadınlara etkin kontrasepsiyon önerilmelidir (117).

Mtx tedavisinin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde yan etkileri bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde minör alanin transaminaz (ALT) veya aspartat transaminaz (AST) yüksekliğinde (<2x normalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı, orta dereceli yükseklikte (2-3x normalin üst sınırı arası) 2-4 haftada bir test tekrarı ve gerekirse doz düzenlenmesi yapılır. Persistan yüksekliklerde Mtx kesilmeli, buna rağmen yükseklik devam ederse karaciğer biyopsisi düşünülmelidir (118).

Leflunamid: Leflunamid, mitokondriyal dihidrooratat dehidrogenaz enzim blokajı ile primidin yapımını ve böylece lenfosit proliferasyonunu engeller. İmmun sistem ve inflamasyonda önemli olan tirozin kinaz aktivitesi ve nükleer faktör KB aktivasyonu ve gen ekspresyonunu baskılar (119).

Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Uzun yarı ömrü sebebiyle 100 mg/gün dozunda 3 gün yükleme dozu ile de başlanabilir, 20 mg/gün dozunda 1 haftada serum etkin düzeyine ulaşır. Yükleme doz toksisite sebebiyle tercih edilmemektedir. Leflunamid ile hastalık aktivitesinde azalma ve radyolojik progresyonda yavaşlama görülür (119). Hepatotoksisite en önemli yan etkisidir ve kullanımı

süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır. Minör ALT veya AST yüksekliğinde ($<2 \times$ normalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı, orta dereceli yükseklikte ($2-3 \times$ normalin üst sınırı arası) 2-4 haftada bir test tekrarı, gerekirse doz düzenlenmesine gidilir. Persistan yüksekliklerde leflunomid kesilmeli, kolestiramin ile $3 \times 4-8$ g/gün 5 gün süreyle eliminasyon yapılmalı; buna rağmen karaciğer enzimleri yüksekse karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendike olup hafif böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılabilir (120). Leflunomid ile tedavi edilen RA'lı hastalarda hipertansiyon ve kolesterol düzeylerinde artış görülebilir. Potent teratojenik etkisi sebebiyle gebelikte ve gebelik planlayan hastalarda kullanılamaz. Böyle bir durumda wash out yapılmalıdır. Bunun için 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gr kolestramin veya günde 4 kez 50 gr aktif kömür verilir. Daha sonra kandaki leflunamid seviyesi ölçülerek izlenecek yol belirlenir (121).

Sulfasalazin (SSZ): SSZ, sulfapiridin ve salisilik asit birleşmesi ile oluşmuştur. SSZ kullanımı RA'da radyolojik progresyonu yavaşlatmaktadır. Günlük ortalama dozu 2 gr'dır. Etkisinin başlaması ortalama 2 aydır. SSZ ve metabolitleri lökosit migrasyonunu ve lipooksijenaz yolu ile lökotrien salınımını inhibe eder. IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder. RF titresini azaltır. Muhtemelen B hücre fonksiyonlarını da etkiler (122). GİS şikayetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Genelde düşük doz başlanarak haftada bir 0.5 mg arttırılması gastrointestinal toksisiteyi minimize eder. Yaygın olarak kullanılan doz 2gr ($1.5-3$ gr) civarındadır. Doza bağımlı olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve dispepsi; baş ağrısı, baş dönmesi, azospermi gibi yakınmaları sıkça görülür. SSZ'nin önemli yan etkilerinden biri de miyelosupresyon etkisidir (123).

Anti malaryaller: Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) RA tedavisinde kullanılmaktadır. Etkileri tam olarak bilinmiyor ancak fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. En çok Mtx ile kombine kullanılmaktadır (124,125).

Standart HCQ dozu 400 mg/gündür (<6.5 mg/kg/gün). 2-4 ay sonra etkisi başlar. Oral alındığında hızla emilir, özellikle pigmente dokularda daha fazla

olmak üzere, buralarda birikir. En korkulan yan etkisi olan makula toksisitesi kg başına 6.5 mg üstüne çıkılmadıkça nadirdir. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajdır (124,125).

BİYOLOJİK TEDAVİLER:

RA patogenezinde ve inflamasyonun düzenlenmesinde kilit rolleri olan TNF- α ve IL-1 hedef olarak seçilen sitokinlerin başında gelmektedir. Günümüzde TNF- α 'ya karşı etanercept, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab, IL-1'e karşı geliştirilmiş anakinra, anti CD20 rituximab, ko-stimülatör molekülleri inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskılayan abatecept ve JAK kinaz inhibitörü olan tofasitinib kullanılan biyolojik ajanlar arasındadır (121).

RA gelişiminden sorumlu ana mediyatörlerden biri olan TNF- α 'nın blokajı RA'nın belirti ve bulgularının gerilemesinde, erozyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın yavaşlamasında ve fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesinde etkilidir. Etkileri hızlı ve dramatiktir (121).

İnfliksımab: Kimerik (insan-murine) Ig G1 anti TNF- α antikoru. Önerilen tedavi rejimi 3mg/kg 0-2-6. haftalarda yükleme dozu ve sonrasında ise 8 haftada bir iv idame dozu infüzyonu şeklindedir. Eğer hastada belirgin bir yarar sağlanamaz ise, doz arttırılabilir veya doz aralığı kısaltılabilir (126). Ortalama yarı ömrü 8-9,5 gündür. En az 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir. Solubl ve membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF- α reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder. Ülkemizde 100mg'lik flakon formu mevcuttur (127).

Etanercept: Solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteinidir ve 50 mg haftada bir veya 25 mg haftada 2 kez subkutan uygulanır. TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörüyle etkileşimini önler. Etanercept diğer ajanlardan farklı olarak TNF β 'ya da bağlanır. Ortalama yarı ömrü 102 saattir (127,128).

Adalimumab: Rekombinant humanize monoklonal anti TNF- α antikoru (128). 40 mg/2 hafta subkutan uygulanır. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir (127).

Golimumab: Rekombinant humanize monoklonal TNF- α antikorudur. 50mg/ay dozunda subkutan kullanılır (127).

Sertolizumab: Pegillenmiş human anti TNF alfadır. 0-2-4. haftalarda 400 mg iv yükleme dozu yapılır. İdame tedavisinde 200mg/ 2 hafta şeklinde uygulanır (127)

Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri: İlaçlara bağlı cilt reaksiyonları, tüberküloz ve diğer enfeksiyonlar, oto-immün fenomen, malignite, lenfoproliferatif hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar ve hematolojik sorunlar anti-TNF- α ilaç kullanımıyla birlikte oluşan yan etkilere (121).

Ritüksimab: Anti-CD20 monoklonal antikorudur. Rituximab 300-1400mg/m² (1000 mg) doz aralığında, 2 hafta ara ile 2 iv infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Klinik cevap 3 aya kadar gecikebilir (121).

Abatesept: CTLA 4'ün extra-sellüler bölgesinden ve Ig G1'in Fc parçasından oluşan, kompleman aktivasyonunu önlemek için geliştirilen rekombinant insan proteinidir. Anti-TNF- α ajanlara yetersiz yanıt gösteren RA hastalarında, abatecept 10 mg/kg kullanılmaktadır. 60 kg altına 500 mg, 60-100 kg arasına 750 mg, 100 kg üstüne 1000 mg iv olarak iki hafta üst üste uygulanarak yükleme dozu yapılır. Daha sonrasında ayda bir kez doz tekrarlanır (128,129).

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. 100 mg/gün subkutan uygulanır. Tek başına kullanılabileceği gibi Mtx ile de kombine edilebilir. Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu bildirilmemiştir (129).

Tosilizumab: Rekombinant monoklonal Ig G1 IL6 reseptör antikorudur. 4-8 mg/kg 4 haftada bir iv infüzyon yapılır.

Tofasitinib: Hücre içi yollaklarda görev alan JAK kinaz inhibisyon yapar. JAK 1-3 inhibisyonu yapar. Ülkemize RA'da yeni onay almış olan tofasitinib 2x5mg/ gün oral olarak kullanılır. İlaç kullanımı sırasında hastaların anemi ve lökopeni açısından takip edilmesi gereklidir (129).

Kombinasyon Tedavisi: Monoterapi şeklindeki konvansiyonel tedavi genellikle RA'yı kontrol altına alma ve progresyonu önlemede yeterli değildir. Mtx tüm kombinasyonlarda ilk tercih edilecek ilaçtır. Mtx'in hem SSZ ve/veya

HCQ hem de anti-TNF- α ilaçlarla kombinasyonlarının iyi etkinlik/toksosite oranları olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (129).

Cerrahi tedavi: Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda yapılmaktadır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır (121).

HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite skorları ve yanıt değerlendirmeleri tablo 2'de gösterilmektedir. (128,130)

Tablo 2: EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite skorları ve yanıt değerlendirmeleri

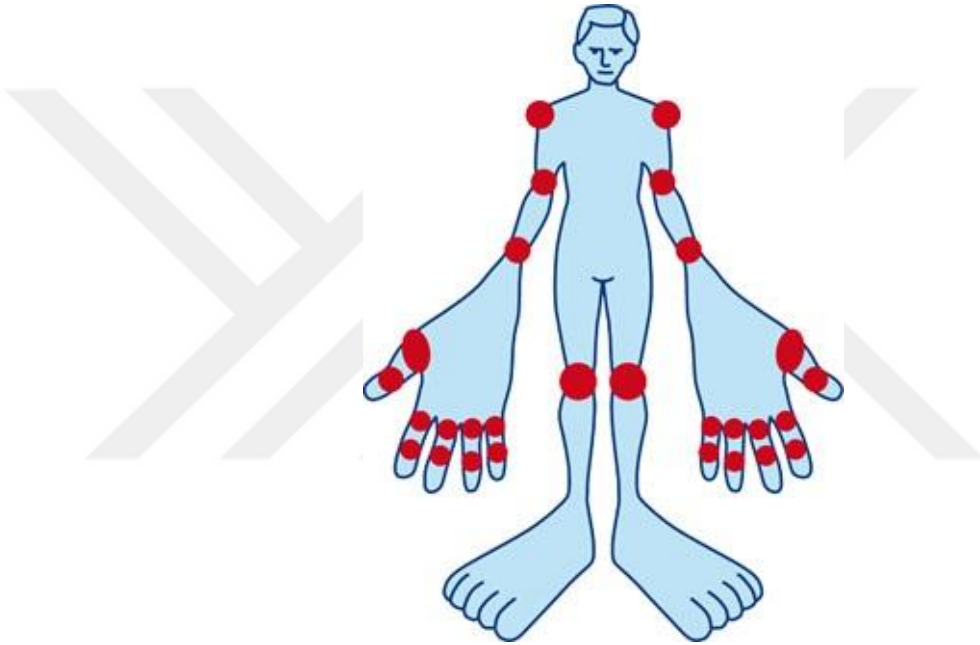
Kriterler	Remisyon	Düşük hast aktivitesi	Orta hast aktivitesi	Yüksek hast aktivitesi	Yanıt değerlendirmesi
EULAR DAS28	<2.6	<3.2	≤ 5.1	>5.1	*İyi yanıt: bazalden ≥ 1.2 düzelme veya düşük akt. Ulaşma *orta yanıt: bazalden ≥ 0.6 düzelme ve düşük veya orta akt.de olma veya ≥ 1.2 düzelme ve yüksek akt.devam
SDAI	≤ 3.3	≤ 11	≤ 26	>26	Majör yanıt: ≥ 17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme
CDAI	≤ 2.8	≤ 10	≤ 22	>22	Majör yanıt: ≥ 17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme

DAS 28 skoru; Belirli 28 eklemdaki şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın genel sağlık durumunu VAS değerlendirmesi, ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir hastalık aktivite skorlamasıdır.

ACR kriterleri; 7 kriterden oluşur. Bunlar; şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, doktor global hastalık skoru, hasta global hastalık skoru, hasta global ağrı skoru, hasta fiziksel fonksiyon durumu, ESH veya CRP'dir. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir.

SDAI: Şiş eklem sayısı + hassas eklem sayısı + hasta global skoru + doktor global skoru

CDAI: SDAI + CRP şeklindedir.



Resim 3: DAS 28 hesaplamasında göz önüne alınan eklemler

Prognoz

RA'nın seyri kişiler arasında farklılıklar göstermektedir. Özellikle ilk iki yıl içinde ilerlediği ve eklem harabiyetine yol açtığı bilinmektedir. RA'lı hastaların çok az bir kısmı tanı sonrası ilk 2 yıl içinde spontan remisyona girer. Yaklaşık %20'si ise tedaviye rağmen kronik progresif hastalığa ilerlemektedir. Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'lı hastanın kötü prognoz geliştireceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır (131).

Romatoid Artritte Kötü ve İyi Prognoz Göstergeleri

İnflamasyon: Kalıcı yüksek CRP değerleri kötü prognostik değere sahiptir (132).

RF ve Anti-CCP: İkisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır (133). RF Ig G, Ig M veya Ig A tipinde olabilir. Ig M ve Ig A RF(+)’liğinin de eklem hasarı göstergesi olduğu belirtilmiştir (134,135).

Anti IL-1 α (Anti- İnterlökin-1 α): Anti-IL-1 α (+) olan artritli hastalarda daha az eklem harabiyeti geliştiği bilinmektedir (132).

HLA-DR4 ve HLA-DRB1*04: HLA-DR4 (+) olan RA’lı hastalarda daha fazla erozyon gözlenir. Özellikle ekstra artiküler tutulumlu hastalarda bu ilişki daha açıktır (136).

Kadın Cinsiyeti: Erkeklerde subkutan nodüllerin, akciğer tutulumunun ve diğer ekstra artiküler tutulumların daha sık görülmesine rağmen prognoz kadınlarda daha kötüdür (137). Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda östrojenin yüksek düzeyleri RA’yı aktive ederken, düşük düzeyleri suprese etmektedir (131).

Başlangıç yaşı: Yaşlı hastalarda genç hastalara göre hastalık başlangıcında daha şiddetli eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir. Fakat 60 yaş üzerindeki hastalarda akut başlangıç ve ödemle kendini gösteren benign RA formu da gelişebilir (138).

Sinsi Başlangıç: Akut başlangıçlılarda sinsi başlangıç olanlara göre yaştan bağımsız olarak prognoz daha iyidir (139).

Uzun Süreli Kronik Sinovit: Uzun süredir kronik sinoviti olan RA’lılarda daha çok eklem hasarı gelişir ve fonksiyonel durum bozulur (139).

Ekstra artiküler Tutulum: Ekstra artiküler tutulumlar RA’da prognoz ile yakından ilişkilidir (139).

Eğitim Seviyesi: Düşük eğitim seviyesi RA’da kötü prognozun göstergesidir (131).

COMP (Kartilaj Oligomerik Matriks Protein): COMP’un serum seviyelerindeki değişiklik, kartilaj turnoverındaki değişikliklerin potansiyel

belirticisidir (133). RA'da serum düzeyindeki artış, gelecekte özellikle küçük eklem hasarı olacağını gösterir (140).

CD4(+), CD28(-) T hücreler: CD4(+), CD28(-) T hücrelerin varlığı romatoid nodüller ve ekstra artiküler tutulumlarla ilişkilidir (137).

Fonksiyonel Kapasite Ölçümleri: Ciddi disfonksiyonu olanlarda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir (141).

3. ALFA 1 ASİT GLİKOPROTEİN (AAG)

Genel Özellikleri: AAG ilk olarak 1950 yılında Karl Schmid ve Richard J. Winzler ve arkadaşları tarafından, yüksek karbohidrat içeriği (%41) ve düşük isoelektrik noktaya (pI =2.8-3.8) sahip olması gibi nedenlerle, sıradışı bir protein olarak tanımlanmıştır. 1980 yılında %76 oranında karbohidrat içeren galaktoglikoprotein tanınmasına kadar, karbohidrat içeriği en yüksek protein olarak düşünülmüştür (142,143). Bir akut faz proteini olan AAG'nin serum düzeyi, enfeksiyon, inflamasyon, neoplazi, yanık ve mekanik travmalar gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda normalin birkaç kat üstüne çıkar (144). Bu artış çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve steroid hormonların etkisi ile hepatositlerde AAG mRNA'sının ekspresyonundaki artışa paralellik gösterir (145).

AAG'nin Yapısı: İnsan AAG'si kütlesi 41 kDa olan bir plazma glikoproteinidir. Protein kısmı 183 aminoasitten oluşmuş iki disülfid köprüsü içeren tek zincirli bir polipeptiddir. AAG, içerdiği asidik aminoasitler ve büyük ölçüde siyallillenmiş olması nedeniyle fizyolojik pH'da negatif yüklü asidik bir glikoproteindir. İsoelektrik noktası 2.8 ile 3.8 arasında değişir (144).

AAG'nin Sentezi: AAG, karaciğerde sentezlenen ve hepatositler tarafından salgılanan bir plazma proteindir (142). Sentez sonrası plazma, mukus, mide suyu, nasal sekresyon, jejunal sıvı, sinoviyal sıvı ve serebrospinal sıvı gibi vücut sıvılarına dağılır. İnsan AAG'sinin sentez hızı 10 mg/kg/gün'dür (146). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AAG'nin esas olarak karaciğerde sentezlenmekle birlikte, insan endotelial hücreleri, alveoler tip II hücre makrofajları gibi ekstrahepatik dokularda da sentezlendiği bildirilmiştir (147). İnsan granülosit hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada THP-1 monoblastoid hücre hattının ve

monositlerin de AAG sentezledikleri gosterilmiştir (148,149). Normal α 1-asit glikoprotein yetişkin serumunda 60-120 mg kadardır. 125 I ile işaretlenmiş AAG ile yapılan bir çalışmada, AAG'nin renal klirensinin çok düşük olduğu (~0,01 mL/dk.) ve yarı omrunun yaklaşık 5 gün olduğu bildirilmiştir (150). AAG, serumda desiyalize olduktan sonra, reseptor aracılı endositozla, hepatositler ve monositik hücreler tarafından katabolize edilir (151,152).

Bir akut faz protein (AFP) olarak AAG inflamasyona cevaben, 24 saatte, karaciğerde AAG mRNA'sı düzeyinin ve plazma AAG seviyesinin 10 ila 200 kat aralığında arttığı bildirilmiştir (153,154). CRP ve haptoglobulinin de içinde yer aldığı Tip I AFP'lerden olan AAG'nin sentezi ve salgılanması, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin ve glukokortikoidlerin denetimindedir (155). Özellikle akut faz cevap sürecinde, AAG'nin sentezi sitokinler, prostoglandin E₂ ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile uyarılır (156,157).

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Olgu Seçimi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji polikliniğine başvuran RA tanısıyla takipli hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. RA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu çalışma öncesinde çalışmanın konusu ve amacı ve yapılacaklar hakkında detaylı bir şekilde tarafımdan bilgilendirildi. Her 2 grup da çalışmaya dahil olduklarını sözlü ve yazılı olarak kabul ettiler. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran, kayıtlı dosyaları bulunan ve düzenli takip ve tedavi programında olan 56 RA hastası çalışmaya dahil edildi. RA tanısı ACR 1987 tanı kriterleri kullanılarak yapıldı. Hastalar ACR 2010 Romatoid Artrit sınıflama kriterlerini de karşılıyordu. Kontrol grubu olarak 53 sağlıklı gönüllü kişi çalışmaya alındı.

RA hastaları için Araştırmaya Alınma Kriterleri:

1. 30 – 65 yaş arası olmak

2. 1987 ACR kriterlerine göre RA tanısı almış olmak.

Araştırmaya Alınmama Kriterleri:

1. İleri derecede kalp yetmezliği (grade 3-4)
2. Akut ve kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği
3. Malignite
4. Aktif enfeksiyon
5. Diğer dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalıkları
6. Gebelik, SSS hastalığı, psikiyatrik tanı ve tedavisi olan hastalar

4.2. Çalışmanın Dizaynı

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, medeni hal, herhangi bir işte çalışıp çalışmadıklarını içeren demografik verileri kaydedildi. RA hasta grubunun hastalık süresi (ay), sabah tutukluğu süresi (dakika) ve kullanmakta oldukları ilaçları detaylıca sorgulanıp kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu karaciğer ve renal yetmezlik, malignite, kalp yetmezliği, SSS hastalıkları, serebrovasküler olay öyküsü, aktif enfeksiyon, dejeneratif eklem hastalıkları açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi ve detaylıca muayene edildi. Her 2 grupta da yukarıda sıralanan patolojilere sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırma kapsamındaki kontrol ve hasta grubunun kan örnekleri ‘antecubital’ venden alındı. Rutin tamkan ve biyokimyasal tetkikleri, ESH, CRP tetkikleri istendi ve sonuçları kaydedildi. -20 derecede dondurulmuş olarak saklanan hasta ve kontrol grubunun serum örnekleri çözdürüldü. Tarafimca alınmış olan AAG kitleriyle hasta ve kontrol grubunun serumlarında AAG tetkiki ELİSA yöntemi ile toplu olarak çalışıldı. Sonuçlar kaydedildi.

RA’lı hastalara genel fizik muayenesi tarafimca yapıldı. Patolojik bulgular kaydedildi. RA hastalık aktivitesini gösteren DAS 28 skorlamasında kullanılan 28 periferik eklem (her 2 omuz, her 2 dirsek, her 2 el bileği, her 2 el MKF ve PIF eklemleri, her 2 diz eklemi), kas iskelet sistemi muayenesi dahilinde yapılarak eklemlerdeki şişlik, efüzyon, ısı artışı, hassasiyet varlığı, şekil

bozuklukları ve deformiteler not edildi. DAS 28 skoruna dahil edilmeyen her 2 ayak bileği ve ayak eklemleri de şişlik ve hassasiyet açısından muayene edildi ve patolojik bulgular kaydedildi. RA hastalarının hastalık aktiviteleri DAS 28 hastalık aktivite skorlaması ile DAS 28 calculator bilgisayar programı kullanılarak tarafımca yapıldı.

RA hastalarının poliklinik kontrol muayeneleri sırasında son 6 ay içinde çekilmiş ve hastane radyoloji sisteminde kayıtlı olan her 2 el ve her 2 ayak grafileri larsen skorlaması yapılmak üzere çalışmaya dahil edildi. Larsen radyolojik hasar skorlamasında kullanılan her 2 el bileğinde 8 bölge, her 2 elde 16 bölge (2-5. MKF, 2-5. PIF), her 2 ayakta 8 bölge (2-5 MTF) incelenerek grade 0-5 arasında derecelendirildi. Larsen skorlaması 2 ayrı Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanı tarafından bağımsız olarak değerlendirildi ve 2 FTR uzmanının sonuçlarının ortalaması alınarak kaydedildi.

4.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada RA hasta grubu ve kontrol grubu bilgileri SPSS sürüm 18.0 programına kaydedildi. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, standart hata, minimum ve maksimum değerleri verildi. Çalışmadaki verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, homojenliği ise Levene testi ile incelendi.

Gruplararası ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız student t-testi, parametreler arası ilişkilerin varlığı ve ilişki yönünün incelenmesinde Pearson Korelasyon (Pearson Correlation) analizi testlerinden yararlanıldı.

Tüm istatistiksel testlerde, %95'lik güven aralığı kullanılmış olup; $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine Ekim–Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran RA tanısı olan ve çalışmamıza dahil olma kriterlerini karşılayan 56 RA

hastası, hasta grubu olarak ve 53 sağlıklı ve gönüllü kişi kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının 46'sı (%82.1) kadın, 10'u (%17.9) erkekti. Kontrol grubunun ise 33'ü (%62.3) kadın, 20'si (%37.7) erkekti. RA hasta grubunun yaş ortalaması 54.64, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54.94 olarak hesaplandı. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.884$). RA hastalarının 47'si (%83.92) evli, 9'u (%16.07) bekarı. Kontrol grubunun 45'i (%84.9) evli, 8'i (%15.09) bekarı. Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının 17'si (%30.3) herhangi bir işte çalışıyordu, 39'u (%69.6) çalışmıyordu. Kontrol grubunun ise 24'ü (%45.2) herhangi bir işte çalışıyordu, 29'u (%54.7) çalışmıyordu (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen RA ve kontrol grubunun demografik verileri

		RA	Kontrol	P Değeri
Yas Ortalama$\pm$SS		54,64 $\pm$ 10,65	54,94 $\pm$ 10,79	
(Max-Min)		(78-33)	(78-34)	0,884*
Cinsiyet	n(%)			
Kadın		46(82,1)	33(62,3)	0,031**
Erkek		10(17,9)	20(37,7)	
Medeni Hali	n(%)			
Bekar		9(16,1)	8(15,1)	1**
Evli		47(83,9)	45(84,9)	
Çalışma Durumu	n(%)			
Çalışıyor		17(30,4)	24(45,3)	0,118**
Çalışmıyor		39(69,6)	29(54,7)	

RA: Romatoid Artrit, n: hasta sayısı SS: Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen RA'lı hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Hastaların 24'ü (%42.9) anti-TNF, 32'si (%57.1) DMARD, tüm hastaların 31'i (%55.3) ise düşük-orta doz kortikosteroid kullanmaktadır. Çalışmamıza dahil olan RA hastaları arasında ilaç kullanmayan hasta bulunmamaktaydı (Tablo 4)

Tablo 4: Romatoid artritli hastalarda ilaç kullanım oranları

İlaçlar	n-(%)
Anti-TNF	24 (42.9)
DMARD	32 (57.1)
Kortikosteroid	31 (55.3)

Anti-TNF: Anti tumor nekroz faktör, DMARD: Disease modifiye antiromatizmal drugs, n: Hasta sayısı

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının hastalık süresi ortalaması 91.64 ay, ortalama sabah tutukluğu süresi 44.7 dk olarak saptandı. RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları

Veri	Değerler (Ort. ± SS)
Ortalama hastalık süresi (ay)	91.6±54.6
Sabah tutukluğu (dk)	44.7±64.4
DAS 28	3.57±1.28
VAS Dr (mm)	34.1±18.8
VAS Hasta (mm)	33.9±18.8
ESR (mm/h)	17.3±9
CRP (mg/dl)	0.97±1.35
Larsen skoru	118.3±22.4

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, DAS 28: Disease Activite Score 28, VAS: Visual Analog Score, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP C-Reactive Protein

Çalışmaya dahil edilen 56 RA hastasının hastalık aktiviteleri DAS 28 değerlerine göre remisyon (2.6>), hafif hastalık aktivitesi (2.6-3.2), orta hastalık aktivitesi (3.2-5.1), ağır hastalık aktivitesi (5.1<) olarak değerlendirildi. 15 (%26.7) hasta remisyondaydı. Kalan hastaların 6’sı (%10.7) hafif hastalık aktivitesi, 28’i (%50) orta hastalık aktivitesi, 7’si (%12.5) ise ağır hastalık aktivitesine sahipti (Tablo 6).

Tablo 6: RA'lı hastaların hastalık aktivite sınıflandırması

Hastalık aktivitesi	n-(%)
Remisyon	15 (26.7)
Hafif	6 (10.7)
Orta	28 (50)
Ağır	7 (12.5)

n: Hasta sayısı %: Yüzde

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarında kontrol grubuna göre AAG düzeyi artmış olarak saptandı. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,000$) (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplar arasındaki AAG ortalama düzeyi (mg/dl)

Grup	N	AAG±SS	p
RA	56	119.3±22.5	
Kontrol	53	80.5±11.2	0.000

RA: Romatoid artrit, AAG: Alfa 1 asit glikoprotein, n: Hasta sayısı, SS: Standart sapma

RA hastalarını remisyon, hafif, orta, ağır hastalık aktiviteleri şeklinde gruplandırıp AAG düzeylerini karşılaştırdığımızda 4 grupta da AAG seviye ortalamalarının birbirine yakın olduğunu gördük. Hastalık aktivite sınıflandırmasıyla AAG düzeyi arasında istatiksel açıdan anlamlı bir ilişli saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Hastalık aktivite sınıflamasının AAG düzeyi arasındaki ilişki

Hastalık aktivitesi	AAG	p Değeri
Remisyon	117,07±25,45	
Hafif	119,00±14,51	
Orta	119,75±22,31	0,956
Ağır	122,71±26,54	

RA hasta grubunda AAG düzeyleri ile CRP, ESH, DAS 28, VAS Dr, VAS hasta, Larsen skoru ve sabah tutukluğu parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. RA hasta grubunda AAG düzeyi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlama parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: RA hastalarında AAG düzeyi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlama parametreleri arasındaki ilişki

	CRP	ESH	DAS28	VASDr.	VASh	Larsen	ST.
AAG							
r	0.291	0.119	0.122	0.040	0.035	-0.050	0.019
p	0.030	0.381	0.371	0.770	0.795	0.714	0.891

r: Korelasyon katsayısı, p: p değeri CRP: C-Reactive Protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, DAS 28: Disease Activite Score 28, VAS Dr.: Visual Analog Score doktor, VAS h.: Visual Analog Score hasta ST: Sabah tutukluğu

RA hasta grubunda Larsen skorlaması ile DAS 28 hastalık aktivite skorlaması, hasta yaşı, hastalık süresi arasındaki korelasyon değerlendirildi.. Larsen skou ile DAS 28 (p=0.029), hasta yaşı (p=0.000), hastalık süresi (p=0.009) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Larsen skoru ile DAS 28, hasta yaşı, hastalık süresi arasındaki ilişki

	DAS 28	Yaş	Hastalık süresi
Larsen			
r	0.292	0.524	0.347
p	0.029	0.000	0.009

r: Korelasyon katsayısı, p: p değeri, DAS 28: Disease Activite Score 28

6. TARTIŞMA

RA etiyolojisi tam olarak bilinmeyen artiküler ve ekstra artiküler tutulumla giden kronik multisistemik bir hastalıktır. RA sistemik tutulum yapmasının yanında en belirgin özelliği genellikle periferik eklemleri simetrik şekilde tutmaktadır. İnflamatuvar hücrelerin lokal olarak sinoviyuma invazyonu, sinoviyumda hiperplazi ve zaman içinde pannus oluşumuna sebep olmaktadır. Sonuçta, kıkırdak harabiyetine ve kemiğin destrüksiyonuna neden olarak, deformitelere ve dolayısıyla eklemin fonksiyon kaybına yol açmaktadır. RA yıkıcı bir seyir göstermesine rağmen kliniği oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda hafif seyirli oligoartrit formunda görülürken bazı hastalarda da erozif poliartrit şeklinde görülebilir (5).

Hastalık DMARD kullanımı ile belirgin şekilde kontrol altına alınabilmektedir. DMARD tedavisine dirençli hastalarda anti TNF- α ajanlar, CD-20 monoklonal antikorlar IL 1 ve IL 6 antikorları ve hücre içi yolaklar etkileyen ilaçlar gibi biyolojik tedaviler kullanılmaktadır (157).

Bir akut faz protein (AFP) olarak AAG'nin serum düzeyi; sistemik doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyon gibi nedenlere bağlı olarak normalin birkaç kat üstüne çıkabilir ve bu artış AAG'nin hepatik sentezindeki artışı ile paralellik gösterir (142).

CRP ve haptoglobulinin de içinde yer aldığı Tip I AFP'lerden olan AAG'nin sentezi ve salgılanması, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin ve glukokortikoidlerin denetimindedir (155). Özellikle akut faz cevap sürecinde, AAG'nin sentezi sitokinler, prostoglandin E₂ ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) ile uyarılır (156).

Son ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kore'deki RA hastalarında uyku kalitesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır (158). Bu çalışmaya 25'i (%19.2) erkek, 105'i (%80.8) ise kadın olan toplam 130 RA hastası dahil edilmiştir. Stark ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 87'si (%16.6) erkek, 434'ü (%83.3) kadın olan 521 RA hastası dahil edilmiştir (159). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde RA hastalarının 10'u

(%17.9) erkek, 46'sı (%82.1) kadındı. Literatürlerdeki ve bizim çalışmamızdaki kadın-erkek oranı RA'nın kadınlarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların başında gelen RA'da AAG düzeylerinin değerlendirildiği çalışma sayısı yeterli değildir. Saroha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda plazma AAG ve haptoglobulin sentezi ve değişmiş glikozilasyonu değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır (160). Bu çalışma sonucunda RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre AAG ve haptoglobulin seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca RA hastalarında AAG ve haptoglobulinin mannoz, galaktoz ve glukozamin tarafından inflamasyona bağlı olarak değişmiş glikozilasyonu tespit edilmiştir (160).

Chludzińska ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada romatizmal hastalıklarda protein glikozilasyon değişimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda RA'lı hastalarda immünglobulinlerin, akut ve nonakut faz proteinlerinin glikozilasyonunun değiştiği görülmüştür. Ayrıca AAG, haptoglobulin ve alfa 2 makroglobulin seviyelerinin ve glikozilasyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir (161). Bizim çalışmamız AAG'nin glukozilasyonunu değerlendirmedik ancak bizim çalışmamız da bu iki çalışmayı destekler niteliktedir. 56 RA hastası ve 53 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği tez çalışmamızda RA'lı hastalarda AAG düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını tespit ettik ($p=0.000$).

RA'lı hastaların AAG düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Chludzińska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda artmış olan AAG, haptoglobulin ve alfa 2 makroglobulin seviyelerinin RA hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (161). Cylwik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi ile akut faz proteinleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (162). Bu hastalarda CRP, haptoglobulin, AAG, kompleman 3 (C3), alfa 1 antitripsin (AAT) ve transferrin düzeylerine bakılmış ve bu parametreler hastalık aktivitesi ve HAQ skorlamasıyla arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuç olarak C3 dışındaki diğer parametrelerin hastalık aktivitesi ve HAQ skorlamasıyla yakından ilişkili olduğu görülmüştür.

Ayrıca hastalarda AAG, AAT ve RF düzeylerinin yaşla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (162). Rydén ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 96'sı kadın, 35'i erkek olan 131 RA hastası dahil edilmiştir. Bu çalışmada AAG fukozilasyonu ve bunun DAS 28 ile ilişkisi araştırılmıştır (163). Sonuç olarak RA'lı hem kadın hem erkek hastalarda AAG fukozilasyonu artmış olarak tespit edilmiştir. RA'lı erkek hastalarda DAS 28 ile AAG fukozilasyonu arasında zayıf bir ilişki saptanırken RA'lı kadın hastalarda böyle bir ilişki görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAG düzeyleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. Ancak artmış AAG düzeylerinin DAS 28 ve VAS Dr ve VAS hasta skorlamaları ile korelasyonuna bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Çalışmamızda kadın ve erkek hastalarında ayrı ayrı AAG seviyesi ve DAS 28 korelasyonunda da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın hepsinin aktif hastalık kriterlerini karşılamıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü çalışmamızda 15 hasta remisyondaydı. Diğer hastalarımızın ise 6'sı hafif, 28'i orta, 7'si ağır hastalık aktivitesine sahipti. Hastalık aktivite gruplarının kendi içindeki AAG düzey ortalamalarını da birbirine yakın bulduk. AAG ve hastalık aktivitesi korelasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptayamadık (p:0.956) Bu konuyla ilgili daha geniş hasta popülasyonlu hasta grubu olan randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olabilir.

İnflamasyonun vücutta belirleyicisi olan akut faz reaktanları ile radyolojik hasarlanma arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Biz de buna dayanarak akut faz reaktanları arasında olan AAG'nin RA'da radyolojik hasarlanma ile arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Literatür taramamıza göre AAG düzeyleri ile RA'da radyolojik hasarlanma arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Literatür taramamızda diğer AFP'lerle radyolojik hasarlanma arasındaki ilişkileri araştırarak çalışmalarla karşılaştık. Mirfeizi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda serum leptin ve visfatin düzeyinin radyolojik eklem hasarı arasındaki ilişki araştırılmıştır (165). Çalışmaya radyolojik hasarı olan 29, radyolojik hasarı olmayan 25, toplamda 54

RA hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonunda serum visfatin düzeyinin radyolojik eklem hasarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür. Ancak serum leptin düzeyi ile benzer ilişki görülmemiştir. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada RA hastalarında anti CCP'nin hastalık aktivitesi ve radyolojik erozyon şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır (166). 50 RA hastasının dahil edildiği çalışmanın sonucunda anti CCP pozitifliği ile Larsen skorlaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür. Skoumal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda serum katepsin k düzeyinin radyolojik eklem hasarı arasındaki ilişki araştırılmıştır (167). Çalışmaya 100 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışma sonunda RA hastalarında katepsin k düzeyinin larsen skorlaması ve DAS 28 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Nitrik oksit ve kalprotektin de akut faz reaktanları arasında yer almaktadır. Literatür taramalarımızda nitrik oksit ve kalprotektin ile radyolojik hasarlanma ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Am A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda nitrik oksit seviyesi ve nitrik oksidin hastalık aktivitesi ve radyolojik hasarlanma ile ilişkisi araştırılmıştır (168). 80 RA hastası ve 40 sağlıklı kontrol dahil edilen çalışmada RA hastaları 38'i aktif ve 42'si aktif olmayan şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların radyolojik hasarı sharp skoru ile değerlendirilmiştir. RA hastalarında nitrik oksidin daha yüksek olduğu görülmüştür. Aktif RA hastalarında sabah tutukluğu, artritli eklem sayısı, platelet sayısı, ESR, CRP, DAS 28 ile nitrik oksit arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Aktif RA hastalarında nitrik oksit düzeyi ile sharp skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hammer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalprotektin düzeyinin eklem iltihabı ve radyolojik hasarlanmaya ilişkisi araştırılmıştır (169). 145 RA hastasının dahil edildiği çalışmada kalprotektin düzeyi ile modifiye sharp skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca kalprotektin ile klinik ve laboratuvar inflamasyon belirteçleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak bir akut faz proteini olan AAG'nin radyolojik hasarlanma ile arasında ilişki olabileceğini düşündük. RA'lı hastaların larsen skorlarını hesapladık ve larsen skorlaması ortalamasını 118.3 ± 22.4 olarak tespit

ettik. Ancak RA hastalarında serum AAG düzeyi ile Larsen skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik ($p=0.714$). Bu durum da bize RA’da radyolojik hasar gelişimini tahmin etmede AAG düzeylerinin yol gösterici olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak buna daha net karar verebilmek için daha geniş hasta popülasyonlu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada larsen skorlaması ile hastaların yaşı, hastalık süresi, DAS 28 hastalık aktivite skorlaması arasında anlamlı ilişki görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda da yukardaki çalışmaya benzer şekilde RA hasta grubunda larsen skorlamasıyla hasta yaşı ($p=0.000$), hastalık süresi ($p=0.009$) ve DAS 28 ($p=0.029$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı.

7.SONUÇ

Bizim çalışmamızda da yukardaki çalışmalara benzer şekilde RA hastalarında kontrol grubuna göre AAG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Ancak RA hastalarında DAS 28 ile AAG düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,371$). Bu durumun sebebi çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinin aktif hastalık seyrinde olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü çalışmaya dahil edilen hastalar romatoloji polikliniğizce düzenli takip ve tedavi programında olan hastalardı. Ancak RA’da devam eden mevcut inflamasyon nedeniyle AAG seviyesi yüksek bulunmuş olabilir. Bu durum da bize AAG akut enflemasyondan ziyade devam eden kronik enflemasyonu da gösteriyor olabilir mi diye düşündürmektedir. Bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz RA hasta grubu ortalama hastalık süreleri 8-9 yıl olan hastalardı. Maksimum puanlaması 160 olan larsen skorlaması, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda ortalama 118.3 olarak hesaplandı. Yukarıda bahsettiğimiz bazı çalışmalarda bazı akut faz proteinleriyle radyolojik hasarlanma skorları arasında ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında Larsen skorlaması ile AAG düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,714$). Bu da bize AAG’nin RA’lı hastalarda radyolojik progresyonu göstermiyor olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha net bir sonuca varabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde RA hastalarında Larsen skorlaması ile hasta yaşı, hastalık süresi ve DAS 28 arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Bu durum da bize bilindiği üzere RA'da hastalık süresi ve hastalık aktivitesiyle radyolojik progresyonun ilerlediğini göstermektedir.

8. KAYNAKLAR

- 1) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am, 2001; 27(2):269-81.
- 2) Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Response to Inflammation. N Eng J Med 1999; 340:448-454.
- 3) Van Den Heuvel MM, Poland DC, De Graaff CS, Hoefsmit EC, Postmus PE, Beelen RH, Van Dijk W. The Degree of Branching of The Glycans of Alpha-1-Acid Glycoprotein in Asthma. A Correlation with Lung Function and Inflammatory Parameters. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1972-8.
- 4) Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammershaimp L, Rhodes GR, Rigas JR. Alpha-1-Acid Glycoprotein as an Independent Predictor for Treatment Effects and a Prognostic Factor of Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxell. Clin Cancer Res 2003; Mar;9(3):1077-82.
- 5) Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. FASEB J.2005;19:1567-1569
- 6) McCarty DJ : Clinical picture if rheumatoid arthritis. in : Arthritis and allied conditions. McCarty DJ. (Eds). Lea and Febiger pp 781-809, 1993.
- 7) Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? Arthritis Research and Therapy 2006; 8: 204
- 8) Alamanos Y, Voulgari PV ve Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum, 2006; 36(3):182-8.

- 9) Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet, 2001;358(9285):903-11.
- 10) Yenil O, Lav I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. ZRheumaforsch. 1968 Jun;27(5):215-23.
- 11) Akar S, Birlik M, Gurler O (2004). The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of İzmir-Turkey. Clinical and Experimental Rheumatology. 24:5-9.
- 12) Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Butun B, Urhan S, Arikan V et al (2005) Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol 24(3):212-4.
- 13) Doran MF ve ark. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum, 2002; 46(3):625-31.
- 14) Akar S ve ark. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of İzmir-Turkey. Clin Exp Rheumatol, 2004;22(4):416-20.
- 15) Sturrock RD. Update on pathogenesis of rheumatoid arthritis. International Congress Series 2006;1295: 1-8
- 16) Waldburger JM, Firestein GS. Epidemiology, pathology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Primer on the rheumatic disease, Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH: 13th ed., Springer Science+Business Media, 2008:122-133
- 17) Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. Arthritis Res Ther 2005; 7: 1296-303
- 18) Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? Best Pract Res Clin Rheumatol 2001;15(1):77-90

- 19) Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy Shaun. Volume 2, seventh edition, United States: Elsevier Saunders 2005; 996-1042.
- 20) Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 130-6.
- 21) Yamada R, Yamamoto K. Mechanism of Disease: genetics of rheumatoid arthritis ethnic differences in disease-associated genes. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;11:644-651
- 22) Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis, a rapidly expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010; 68(3):179-82
- 23) Oliver JE ve Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006;35(3):169-74.
- 24) Harle P ve ark. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology (Oxford)*, 2005;44(4):426-33.
- 25) MacGregor AJ ve Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology. *Rheumatology*, Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:755-63
- 26) Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-1835
- 27) Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study,using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-841
- 28) Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(3): 279-283
- 29) Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1069-1074
- 30) Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis

with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R133

- 31) Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of Disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;8:425- 433
- 32) Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(5):717-27.
- 33) Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(2):94-8.
- 34) Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Immunology* 2006, 18:650-655
- 35) Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, Spencer J, Pitzalis C. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med* 2009;6:e1
- 36) McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1898-1906
- 37) Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:246-253
- 38) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognising a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-163
- 39) Kastborn 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* 2004, 63:1085-1089
- 40) Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic

citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2741-2749

- 41) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vanderbroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 380-386
- 42) Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L, Zendman AJ, Harris HE. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther* 2005, 7: R458-R467
- 43) Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-72
- 44) Gorman CL, Cope AP. Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22(2):221-38.
- 45) Martin L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management. *Nurs Times* 2004;100(24): 40-4
- 46) Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1317–1322.
- 47) Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(3):284-288.
- 48) Albani S, Tuckwell JE, Esparza L, Carson DA, Roudier J. The susceptibility sequence to rheumatoid arthritis is a cross-reactive B cell epitope shared by the *Escherichia coli* heat shock protein dnaJ and the histocompatibility leukocyte antigen DRB10401 molecule. *J Clin Invest* 1992; 89: 327-331.
- 49) Ebringer A. Rheumatoid Arthritis and proteus. *Clin Med* 2005; 5: 420-1.
- 50) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 81-131.

- 51) Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR. PATHOGENESIS AND CLINICAL ASPECTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases – module n°5. 2007-2008.
- 52) Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. J Exp Med 2003;198:1951-1957.
- 53) van den Berg WB ve ark. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. Ann Rheum Dis, 2007; 66(Suppl 3):iii45-8.
- 54) Veale DJ ve Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006;20(5):941-7.
- 55) Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res, 2002;4(Suppl 3):S81-90.
- 56) Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit kliniği. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(5)
- 57) Goodson NJ, Symmons DP. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. Ann Rheum Dis 2002;61(11):955-956.
- 58) Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. J Rheumatol 2004;31:422-425.
- 59) Ergin S. Romatoid Artrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1.basım. Güneş Tıp Kitabevi 2011; 2199-220.
- 60) Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis, Rheumatology. Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:763-771.
- 61) Grassi W ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol,1998; 27 (Suppl 1):S18-24.
- 62) Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:1927.

- 63) Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjor nJ, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997;151:1311-1319.
- 64) Hamuryudan V. Romatoid Artrit. Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi. 2003; 34: 19-29.
- 65) Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46
- 66) Sahn, SA. Pathogenesis of pleural effusions and pleural lesions. In: *The lung in rheumatic diseases*, Cannon, GW, Zimmerman, GA (Eds), Lung Biology in Health and Disease 1990; 45:27.
- 67) Gögüs F. Romatoid Artrit Klinik ve Laboratuvar Bulguları. İn; *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*, Eds; Göksoy T, Yüce yayım, 2002, s;436-449.
- 68) Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-90.
- 69) Matteson EL. Extra-articular Features of Rheumatoid arthritis and Systemic Involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Mosby, Edinburgh, 2005, s. 781-92.
- 70) Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:191.
- 71) Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2(1):1-11.
- 72) Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2361.
- 73) Puéchal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1618.
- 74) Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:545.
- 75) Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 1971; 75:199.

- 76) Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol* 1991; 18:1163.
- 77) Toyahara I, Ishikawa H, Abe A, Nakazono K, Murasawa A. Disease activity and course of wrist joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19:47-52.
- 78) Nishimura K et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.
- 79) Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977.
- 80) Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-192.
- 81) Vallbracht I, Rieber J, Oppermann F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-1084.
- 82) Thomas T, Noël E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B, GREP. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2006, 73:139-43.
- 83) Kroot EJ, De Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2000;43:1831-1835.
- 84) Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: multiparameter prospective study. *Arthritis rheum* 2001;44:1736-1743.

- 85) Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-814.
- 86) Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis- specific autotibodies. *J clin invest* 1998;101:273-281.
- 87) Veys EM, De Keysar F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-6.
- 88) Nishimura K, Sugiyama D, Kogato Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
- 89) Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977.
- 90) Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 9:91-116.))
- 91) Sağlam B. Uzmanlık tezi, romatoid artritle STAT4 rs7574865 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması, haziran 2013
- 92) Aydın F. Uzmanlık tezi romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile visseral yağ arasındaki ilişkinin araştırılması 2014
- 93) Üstün E. Eklem Yangınları (artritler), Üstün E. (ed). *İskelet Sistemi Radyolojisi*, İzmir güven Kitabevi Ltd. Sti. İzmir, 2003; 97-147
- 94) Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti CCP antibody (anti CCP 2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(39):69-76.
- 95) Arnett FC ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.

- 96) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- 97) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987
- 98) Steiner G. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Mosby, Edinburgh, 2005. s. 833-42.
- 99) Westedt ML, Herbrink P, Molenaar JL, et al. Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. *Rheumatol Int* 1985; 5:209.
- 100) de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1293.
- 101) Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. *Rheumatology*. IN: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. 3rd ed. Mosby; 2003:199-213.
- 102) Hobbs K. Laboratory evaluation. *Rheumatology Secrets*. In: Starling G West, ed. 2nd ed. Philadelphia: Hanley-Belfus Inc;2003:52.
- 103) Hazes JM. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Management of extra-articular disease and complications. *Rheumatology*, Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:897-914.
- 104) Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5): 943-67.
- 105) American Rheumatism Association
- 106) Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27:1041-8.

- 107) Aylin REZVANİ, Şeniz OK, Saliha Eroğlu DEMİR . Erkek Ankilozan Spondilit Hastalarında Seksüel Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.. Turk J Rheumatol 2012;27(4):233-240. doi: 10.5606/tjr.2012.041.
- 108) Özden Canbay, Evren Köse, Zülal Öner, Zuhale Altay, Nihat Ekinci. An Evaluation of Spinal Deformities and Quality of Life in Male Patients with Ankylosing Spondylitis. J Turgut Ozal Med Cent 2014;21(2):101-5.
- 109) Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. AFM 2005; 72(6): 1037-1047.))
- 110) Hansen MB, Svenson M, Abey K, Varming K, Nielsen HP, Bertelsen A, et al. Sex and age dependency of Ig G autoantibodies against IL-1 alpha in healthy humans. Eur J Clin Invest 1994; 24: 212-8.
- 111) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. J Rheumatol 1989; 16:585-91.
- 112) Kirwan JR. Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis? Ann Intern Med 2012;156:390-1.))
- 113) Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. J Clin Rheumatol 2005; 11(22):516-27.
- 114) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum 2002;46:328-46.))
- 115) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen J. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003;21:S179-85
- 116) Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. Rheumatology. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 449-457.
- 117) Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatoid disorders 2005; 13: 343-70.

- 118) Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3433-8.
- 119) J Smolen JS, Aletaha D, Machold KP: Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 163-77.
- 120) Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 461-469.
- 121) American College of Rheumatology Subcomitte on rheumatoid Arthritis Guidelines.Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
- 122) Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 437-447.
- 123) Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB,eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 853-857, 2001.
- 124) Rynes RI: Antimalarial Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB,eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 2001:859-867
- 125) Saag KG ve ark. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;59(6): 762-84.
- 126) Güzel R. Romatoid artrit ve DMARD'lar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008; 54 Özel sayı 1;25-30.
- 127) Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006;355(7):704-12.
- 128) Smolen JS ve ark. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007;370(9602):1861-74.

- 129) Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-624
- 130) Dougados M, Aletaha D ve van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25(5 Suppl 46): S22-9.
- 131) Can AG, Günendi Z. Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatism* 2008; 23: 60-2.
- 132) Linqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heineqard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in RA. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
- 133) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-30.
- 134) Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM* 2007; 100: 193-201.
- 135) Jansen LM, Bruinsma IE, Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 924-7.
- 136) Miller A, Hunder GG. Prognostic markers of radiographic progression in early RA. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 43-54.
- 137) Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. The barrot study group sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 46-52.
- 138) Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulgari PV. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatol Int* 2003; 23: 70-4.

- 139) Wisolwska M, Jablonska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 278-84.
- 140) Mimori T. Clinical significance of Anti-CCP antibodies in RA. *Intern Med* 2005; 44: 1122-6.
- 141) Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with RA. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1530-42.
- 142) Fournier, T., Medjoubi-N.N., Porquet, D., Alpha-1-acid glycoprotein, *Biochim. Biophys. Acta*, 1482, 157-171, 2000.
- 143) Schmid, K., Mao, S.K., Kimura, A., Hayashi, S., Binette, J.P., Isolation and characterization of a serine-threonine-rich galactoglycoprotein from normal human plasma *J. Biol. Chem*, 225(7), 3221–3226, 1980.
- 144) Van Dijk, W., Brinkman-Van der Linden, E.C.M., Havenaar, E.C., Glycosylation of α 1-acid glycoprotein (orosomucoid) in health and disease: occurrence, regulation and possible functional implications, *Trends Glycosci. Glycotech.*, 10, 235-245, 1998.
- 145) Higai, K., Aoki, Y., Azuma, Y., Matsumoto, K., Glycosylation of site-specific glycans of α 1-acid glycoprotein and alterations in acute and chronic inflammation, *Biochim. Biophys. Acta*, 1725, 128-135, 2005.
- 146) Israili, Z.H., Dayton, P.G., Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs, *Drug Metab. Rev.*, 33(2), 161-235, 2001.
- 147) Sorensson, J., Matejha, G.L., Ohlson, M., Haraldsson, B., Human Endothelial Cells Produce Orosomucoid, an Important Component of the Capillary Barrier, *Am J. Physiol.*, 276, 530-534, 1999.
- 148) Fournier, T., Bouach, N., Delafosse, C., Crestani, B., ve Aubier, M., Inducible Expression and Expression of the Alpha 1-Acid Glycoprotein Gene by Alveolar Macrophages: Prostaglandin E2 and Cyclic AMP Act as New Positive Stimuli, *J. Immunol.*, 163, 2883-2890, 1999.
- 149) Dube, J.Y., Paradis, G., Tetu, B., Tremblay, R.R., Synthesis of α 1-acid glycoprotein by the human prostate, *Prostate*, 15(3) , 251-258, 1989.

- 150) . Rolan, P.E., Muirhead, M., Clarkson, A.R., Increased Plasma Levels of Alpha 1- Acid Glycoprotein in Chronic Renal Failure Are Unlikely to Be Due to Decreased Renal Elimination [Letter], *Nephron*, 42, 345-346. 1986.
- 151) Ashwell, G.J., Steer, C.J., Hepatic Recognition and Catabolism of Serum Glycoproteins, *J. Am. Med. Assoc.*, 246, 2358-2364, 1981.
- 152) Carpentier, V., Midoux, P., Monsigny, M., ve Roche, A.C., Endocytosis of Alpha 1-Acid Glycoprotein Variants by Human Monocytic Lineage Cells, *Biol. Cell*, 77, 187-193, 1993.
- 153) Kulkarni, A.B., Reinke, R., Feigelson, P., Acute phase mediators and Glucocorticoids elevate α 1-acid glycoprotein gene transcription, *J. Biol. Chem.*, 260(29), 15386-15389, 1985.
- 154) Baumann, H; Maquat, L.E., Localization of DNA sequences involved in dexamethasone-dependent expression of the rat alpha 1-acid glycoprotein gene *Mol. Cel. Biol.*, 6(7), 2551-2561, 1986.
- 155) Baumann, H., Gauldie, J., The acute phase response, *Immunol. Today*, 15(2), 74- 80, 1994.
- 156) Bourantas, K.L., Dakelos, G.N., Makis, A., Chaidos, A., Tsiara, S., Mavrides, A., Acute Phase Proteins and Interleukins in Steady State Sickle Cell Disease, *Eur. J. Haematol.*, 61, 49-54, 1998.
- 157) Son CN¹, Choi G¹, Lee SY¹, Lee JM¹, Lee TH¹, Jeong HJ¹, Jung CG¹, Kim JM¹, Cho YW², Kim SH¹. Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population. *Korean J Intern Med.* 2015 May;30(3):384-90. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.384. Epub 2015 Apr 29.
- 158) Stark K^{1,2}, Straub RH³, Rovenský J⁴, Blažičková S^{5,6}, Eiselt G⁷, Schmidt M⁸.
CYB5A polymorphism increases androgens and reduces risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 11;17:56. doi: 10.1186/s13075-015-0574-9.
- 159) Koj, A., Guzdek, A., Nakamura, T., ve Kordula, T., Hepatocyte growth factor and retinoic acid exert opposite effects on synthesis of type 1 and type

2 acute phase proteins in rat hepatoma cells, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 27(1), 39–46, 1995 .

- 160) Saroha A¹, Biswas S, Chatterjee BP, Das HR. Altered glycosylation and expression of plasma alpha-1-acid glycoprotein and haptoglobin in rheumatoid arthritis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011 Jun 15;879(20):1839-43. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.04.024. Epub 2011 May 5.
- 161) Chludzińska A¹, Chrostek L, Cylwik B. The alterations of proteins glycosylation in rheumatic diseases *Pol Merkur Lekarski.* 2012 Aug;33(194):112-6.
- 162) Cylwik B¹, Chrostek L, Gindzienska-Sieskiewicz E, Sierakowski S, Szmitkowski M. Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci.* 2010;55(1):80-5. doi: 10.2478/v10039-010-0006-7.
- 163) Rydén I¹, Pålsson P, Lundblad A, Skogh T. Fucosylation of alpha1-acid glycoprotein (orosomucoid) compared with traditional biochemical markers of inflammation in recent onset rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2002 Mar;317(1-2):221-9.
- 164) Aeschlimann A¹, Pawlowski T, Fassbender K, Mackiewicz SH, Müller W. Alpha-1-acid glycoprotein in differential diagnosis of rheumatic diseases. *Med Klin (Munich).* 1991 Oct 15;86(10):491-7.
- 165) Mirfeizi Z¹, Noubakht Z¹, Rezaie AE², Jokar MH¹, Sarabi ZS¹. Plasma levels of leptin and visfatin in rheumatoid arthritis patients; is there any relationship with joint damage? *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Sep;17(9):662-6.
- 166) Gupta A, Kaushik R, Kaushik RM, Saini M, Kakkar R¹. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with clinical and radiological disease severity in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;10(2):136-43.
- 167) Skoumal M¹, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid

arthritis: correlation with radiological destruction. Arthritis Res Ther. 2005;7(1):R65-70. Epub 2004 Nov 10.

- 168) Ali AM¹, Habeeb RA², El-Azizi NO¹, Khattab DA¹, Abo-Shady RA¹, Elkabarity RH¹. Higher nitric oxide levels are associated with disease activity in Egyptian rheumatoid arthritis patients Rev Bras Reumatol. 2014 Nov-Dec;54(6):446-51. doi: 10.1016/j.rbr.2014.07.003. Epub 2014 Sep 28.
- 169) Hammer HB¹, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, Mowinckel P, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis. 2007 Aug;66(8):1093-7. Epub 2007 Jan 18.