



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

DR. FATMA AYDİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2014



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

DR. FATMA AYDİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. KEMAL NAS

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2014

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,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez hocam Prof.Dr. Kemal NAS'a,

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

Ayrıca bu günlere 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 hayat arkadaşım eşim Dr. Mesut AYDİN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatma AYDİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve RESİMLER	vii
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ROMATOİD ARTİT.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3 ROMATOİD ARTRİTLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.3.1 Genetik:.....	3
2.3.2 Reprodüktif ve Endokrin Faktörler	4
2.3.3 Çevresel faktörler.....	4
2.4 PATOLOJİ VE PATOGENEZ	5
2.5 KLİNİK BULGULAR	10
2.6 LABORATUVAR BULGULARI	14
2.7 RADYOLOJİK BULGULAR.....	15
2.8 TANI	16
2.9 TEDAVİ.....	19
3-MATERYAL VE METOD	33
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer.....	33
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi	33
3.3. Çalışmanın Dizaynı	33
3.4 İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5-TARTIŞMA ve SONUÇ	40
6. KAYNAKLAR.....	43

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
DM	:Diabetes Mellitus
DMARD	: Disease modifying anti rheumatısmal drug
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ	: Health Assesment Quastionnaire
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: Human Lökosit Antigen
HT	:Hipertansiyon
IFN- γ	:interferon-gama
Ig	: immünglobulin
IL 1	:interlökin 1

KAH	:Koroner arter hastalığı
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	: Prostoglandin
PIF	: Proksimal interfalangeal
PMNL	: Polimiorfonükleer Lökosit
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	:Reseptör Aktivatör Naturel Killer Ligandı
RF	: Romatoid Faktör
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozis
SSZ	: Sülfasalazin
SYA	:Serberst Yağ Asiti
TGF- β	:Tissue Growth Factor β
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VAS	: Visual Analogue Scale
VCAM-1	:Vasküler Cell adhesion molekülü-1
VEGF	: Vasculer Endotelial Growth Factor
VLDL	:Very High Dansite Lipoprotein

TABLÖLAR

Tablo 1:ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 2: EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri gösterilmektedir. (69,71)

Tablo 3: Adipogenezise ilişkin adipozit kökenli faktörler (74).

Tablo 4: Pro ve anti-inflamatuar adipokinler.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler

Tablo 6: Hastaların hastalık süresi , DAS 28, VAS ve laboratuvar değerleri

Tablo 7: Romatoid artritli hastalarda ilaç kullanım oranları

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda total yağ , visseral yağ ve BMI oranları

Tablo 9: Anti-TNF ve DMARD kullanan RA hastalar ile kontrol grubu arasında çoklu karşılaştırma

RESİMLER

Resim 1: DAS 28'de göz önüne alınan eklemler

ÖZET

Romatoid artrit (RA) kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Tedavide hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmalarda obezitenin biyolojik ajanlara cevabı azalttığı gösterilmiştir. Visseral yağ obezitenin neden olduğu metabolik ve inflamatuvar olaylardan sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarda visseral yağ oranını ve hastalık aktivitesine etkilerini belirlemektir.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 101 RA'lı hasta ve 45 sağlık kontrol grubu çalışmaya alındı. Vücut yağ doku yüzdesi, visseral yağ yüzdesi Biyoempedansmetre tekniği ile çalışan OMRON BF 508 marka vücut analizi aleti ile ölçüldü. RA'lı hastalar muayene edilerek artrit ve hassas olan eklemleri belirlenerek DAS 28 değerleri hesaplandı ve hastalık aktiviteleri DAS 28 ve VAS ile belirlendi.

RA'lı hastalarda ilaç alt grubu oluşturularak yapılan değerlendirmede anti TNF kullanan grupta total yağ ortalaması 43,1, Disease Modifying Anti Rheumatismal Drug (DMARD) grubunun total yağ ortalaması 38,5, kontrol grubunu total yağ ortalaması 36,9 idi. Total yağ açısından anti-TNF ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0,031$); diğer gruplar arasında total yağ açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,113$ ve $0,705$). Anti TNF kullanan hastalarda visseral yağ ortalaması 11,1 DMARD grubunun visseral yağ ortalaması 8,6, kontrol grubunun visseral yağ ortalaması 8,9 idi. Anti TNF grubunun visseral yağ oranı kontrol ve DMARD grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$ ve $0,003$).

Romatoid artrit hastalarında visseral yağ oranı daha yüksek olduğu tespit edildi. Anti TNF kullanımı ile hem total ve hemde visseral yağ oranlarının daha fazla arttığı tespit edildi ve bununla tedavi yanıtını etkileyen bir faktör olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, visseal yağ, toplam yağ, anti-tnf, DMARD

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory and autoimmune disease.. Disease modifying drugs and biological agents are the treatment of choice. Previous studies demonstrated that biological herapy was less effective in obese patients due to the unfavorable metabolic and inflammatory effects of visceral fatty tissue. The aim of this study was to determine the effects of visceral fatty tissue on RA patients treated with biological therapy.

A hundred and one RA patients who had been followed at rheumatology outpatient clinics and 45 healthy volunteers were enrolled in the study. Total body fat percentage and visceral fat percentage was calculated by OMRON BF 508 (bioimpedanse meter technique). After physical examination and culprit joint detection DAS 28 was calculated and disease activity was determined according to DAS 28 and VAS.

RA patients were subgrouped according to the used treatment modality. Total fat content was 43.1, 38.5 and 36.9 in anti-TNF, DMARD and control group, respectively. In terms of total fat content there was significant difference between anti-TNF and control groups ($P=0.031$). Mean visceral fat content was 11.1, 8.6 and 8.9 in anti-TNF, DMARD and control group, respectively. Visceral fat ratio of anti-TNF group was significantly higher than control and DMARD group ($p=0.018$ and 0.003).

Visceral fat ratio was significantly higher in patients with RA. With the usage of anti-TNF both total and visceral fat contents were increased which may cause the blunted effect of biological therapy in RA patients.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis, visceral fat, total fat, anti-TNF, DMARD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), primer hedefi sinovyal dokular olan kronik, sistemik, inflamatuvar otoimmün bir hastalık olup dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. RA' nin hastalık aktivitesi zaman içerisinde dalgalanma gösterir ve kronik RA çeşitli derecelerde eklem destrüksiyonu, deformite ve fonksiyonel durumda kötüleşmeyle sonuçlanan progresif bir seyir izler. Hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) kullanımı ile hastalık belirgin şekilde kontrol altına alınabilmektedir. DMARD tedavisine dirençli hastalarda antitümör nekrozis faktör α (anti-TNF α) ajanlar ve CD-20 monoklonal antikorlar gibi biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. RA'te erken tanı ve tedavi sonucunda remisyondan söz etmek mümkün olabilmektedir.(1)

Yağ dokusu yoğun kalorili beslenme sonrasında fazla enerjinin saklandığı temel organdır. Açlık durumunda bu enerji lipoliz işlemiyle serbestleştirilerek başta adaleler olmak üzere diğer dokuların enerji ihtiyacını karşılar (2). Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve karmaşık bir endokrin organdır (3). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal bir fonksiyon göstermeleri gereklidir.

Yağ dokusu farklı bölgelerde dağılım gösterir. Yerleşim yerine göre farklı fonksiyonları vardır. Farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücrese reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler. Cilt altı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (4). Visseral yağda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Visseral yağ hipertrofisi artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir.

Bu çalışmanın amacı visseral yağ dokusunun romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTİT

Romatoid artrit nedeni bilinmeyen 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 neden olmaktadır. Sonuç olarak, kıkırdak harabiyetine ve kemiğin destrüksiyonuna neden olarak, deformitelere ve dolayısıyla eklem fonksiyon kaybına yol açmaktadır. RA yıkıcı bir seyir göstermesine rağmen kliniği oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda hafif seyirli oligoartrit; bazı hastalarda eroziv poliartrit şeklinde görülmektedir. (5).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit (RA) prevalansı tüm dünyada %0.5-1 arasındadır.(6) Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans, gelişmekte olan ülkelere göre belirgin şekilde yüksektir.(6)En düşük prevalans Afrika kırsalında, en yüksek prevalans ise Amerika'da bazı yerli bölgelerinde saptanmıştır.(7) Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında RA prevalansı tüm popülasyonda %0.49, kadınlarda %0.77 ve erkeklerde %0.15 olarak bulunmuştur.(8) RA'da kadın/erkek oranı 2/1'dir.(6)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.(9)Bu azalmayı özellikle kadın hasta sayısında görmekteyiz. Bu azalmanın sebebinin hastalığı etkileyen risk faktörlerindeki değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılmış RA insidans çalışması bulunmamaktadır(7)

2.3 ROMATOİD ARTRİTLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Romatoid artrit gelişiminde veya progresyonunda birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar; genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigara ve eğitim düzeyidir. RA gelişiminde %50-60 genetik faktörlerin sorumlu olduğu, geri kalan kısmının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir.(8)

2.3.1 Genetik:

Aile çalışmaları RA'nin gelişiminde genetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda RA gelişme riski kardeşlerde %4, birinci derece akrabalarında (anne,baba,çocuk) %4,7 ve ikinci derece akrabaları için yaklaşık %1,9 olarak gösterilmiştir. Seropozitif hastalarda bu risk daha da artmaktadır ve birinci derece akrabalarda RA beklenenden dört kat daha fazla görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde %12-15, çift yumurta ikizlerinde ise %2-5 görülme riski vardır (10)

RA için HLA DR4 alleli ve ilişkili allellerin temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. Genetik etkinin yaklaşık %30-50'sinden HLA alelleri sorumludurlar (11,12). 1970'lerde yapılan bir çalışmada RA hastalarında %70, kontrol grubu bireylerde ise %28 oranında HLA DR4 eksprese edildiği gözlenmiştir. Bu ilişkinin varlığı pek çok etnik grupta gösterilmiştir (12). Daha sonra aslında ilişkinin HLA DR4 ile değil, bu molekül üzerindeki bir aminoasit sekansı ve bu sekansı kodlayan genlerle ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

HLA DR4'ün RA'e katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine olduğu iddia edilmiştir (13). Homozigot olarak DR4 allellerini taşımak ağır hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. 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 RAlı hastalardan daha yüksek bulunduğundan RA gelişimine karşı koruyucu olabilmektedir.(5)

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 olup, postpartum dönemde yeniden aktifleşmektedir. Özellikle birinci gebelik sonrasında postpartum ilk 3 ay yeni tanı oranı yüksektir yaklaşık 5 kat artmaktadır. Bu paradoksal sonucun emzirme ve prolaktin ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir.(14) Nulliparitenin RA için bir risk faktörü değildir(15).RA bayan ve erkek hastalarda düşük androjen seviyeleri bulunmuştur. Birçok inflamatuvar hastalıkta (SLE, Crohn hastalığı, psoriasis, skleroderma)hipoandrojenizm görülebilen bir bulgudur.(16) Oral kontraseptiflerin mevcut hastalık üzerine etkisi olmadığı halde RA gelişimini geciktirebilmektedir .(15)

2.3.3 Çevresel faktörler

RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır.Ağır sigara içicilerinde (>40 paket-yıl) her iki cinsiyette RA riski 13 kat artmaktadır. Pasif içicilerde de sigara kullananlar gibi hafif de olsa risk artabilmektedir .(14) Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir.

Sosyo-ekonomik durum ile RA insidansı arasında açık bir ilişki bulunamasa da sosyoekonomik durum risk faktörlerine maruziyeti etkileyebilir.(14)

Çevresel faktörlerden en fazla enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmuştur. Bu ajanlardan biri Epstein-Barr Virüsü (EBV)'dür. RA hastalarında EBV virüse karşı artmış oranda antikörlerin olması ve virüsün bağışıklık sistemi bozuk olan kişilerde, B lenfositlerin içinde uzun süre yaşayabileceğinin anlaşılması üzere EBV virüsünün etiyolojiye etkisi üzerinde durulmuştur. EBV kapsid antijenlerinden biri ile ortak epitopun QKRAA sekansları arasındaki homoloji de virüsün RA'lılarda uzun süre vücutta kalabilmesine olanak sağlayan ikinci bir veri olarak gösterilmiştir (17). Bütün bunlara rağmen EBV enfeksiyonu ile RA arasında doğrudan bir ilişki yoktur. 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 hastalarının sinoviyal sıvısında, sinoviyal hücrelerinde ve/veya sinoviyal dokularında parvovirüs B19'a ait viral DNA saptanmış olmasına rağmen RA için spesifik kabul edilmektedir. RA'lı hastalarda proteus mirabilis karşı oluşmuş IGG antikorlarının bulunması, bu mikroorganizmanın etiolojide rol alabileceğini düşündürmüştür. Kadınlardaki üriner enfeksiyon odaklarında bulunan bu mikroorganizmanın RA'yı tetikleyebileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda da net bir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. (18)

2.4 PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Enflamatuar poliartritlerin yaklaşık %40'ı Amerikan Romatoloji Derneğinin (ACR) RA tanı kriterleri karşılamamaktadır ve bunlar undiferansiye artrit olarak tanımlanmaktadır. Andiferansiye artritlerin yaklaşık 1/3'ünde RA gelişmektedir. (19)

Normal sinoviyum, az sayıda hücre içeren iki tabakadan oluşur. Sinoviyal sıvı ile komşu olan intima, 1-2 hücre kalınlıkta ve bazal membranı olmayan bir tabakadır. Bu tabakanın temel fonksiyonu eklem içi sıvının viskozitesini sağlayan glikoz aminoglikanların sentezi ve subintimadaki vasküler yapılardan eklem boşluğuna ultrafiltrat geçişinin düzenlenmesidir. Subintima seyrek hücreler ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. Subintima hücre dışı matriksi ağırlıklı olarak kollajen, fibronektin ve glikoz aminoglikan içerir. Sinoviyumda iki tip sinovisit bulunmaktadır. Tip A sinovisitler kemik iliğinden köken alıp doku makrofajı karakterinde olup CD68, CD14, Fc reseptörleri ve bol HLA-DR gibi makrofaj yüzey işaretleyicilerini eksprese ederler. Tip B sinovisitler mezenkimal hücre kökenli fibroblast benzeri hücrelerdir. Bunlar vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), CD55, kadherin 11 ve üridin difosfoglukoz dehidrogenaz gibi proteinleri eksprese ederler ancak Fc reseptörü ve HLA DR molekülü taşımazlar. Normal sinoviyumda tip A ve tip B hücre sayısı birbirine eşittir (20,21)

RA'da erken dönemde sinoviyal dokuda ödem ve anjiogenez ön planda iken, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. T, B lenfositler ve plazma hücrelerinin yanında tip A ve tip B sinovisitlerde de artış görülür (20,21)

Pannus, kartilaj ve kemiğin birleştiği bölgedeki sinoviyumun hiperplazisi ve yüksek vasküleriteyle karakterize dokuya verilen addır. RA teki tipik erozyonları pannus başlatmaktadır. Tip B sinovisitler pannusu oluşturan temel hücrelerdir. Pannus hücreleri, kıkırdak ve kemik harabiyetinden sorumlu olan özellikle matriks metalloproteinazlar olarak adlandırılan proteolitik enzim mRNA'larını bol miktarda içerirler.(20,21)

Işık mikroskopunda; sinoviyumu kaplayan hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır. Romatoid sinoviyumun endotelyal hücreleri, lenfoid organların yüksek endotelyal venüllerinin görünümüne benzemektedir. İnfiltrasyondan sorumlu temel hücreler T lenfositleridir (5,22).

T-hücreleri: Sinoviyal membran hücrelerinin %30-50'sini T hücreleri oluşturmaktadır. CD4+ yardımcı T hücreleri egemen T hücre grubudur. Bu hücrelerin çoğu yüzeylerinde antijen ile karşılaşmış hafıza hücrelerin bir işareti olan CD45RO antijeni taşırlar. Sinoviyal sıvıda ise CD4+/CD8+ oranları eşittir. RA sinoviyal T lenfositleri HLA-DR antijenleri ve CD27'nin yüksek ekspresyonu ile aktive edilmiş yüzey fenotip özelliği göstermektedir. CD40 RA sinoviyum tarafından eksprese edilir ve ligandı CD40L T hücreleri üzerinde bulunmaktadır. CD40L sitokin üretimi için IL-1 ile sinerji gösterebilir. İnflamatuvar yanıt, sinoviyum içinde lokalize olabilme ve sebat edebilme özelliğine sahip çok geç aktivasyon antijeni (VLA) ve lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA) gibi integrin ailesinden adhezyon moleküllerini taşımaktadır.(20,21)

Patogenezin önemli adımlarından biri naiv CD4+ hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücelere farklılaşmasıdır. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücrel bağışıklığa (Th1) sapacak ya da humoral yanıt (Th2) oluşturmak için ayrılacaktır. IFN- γ ve IL-12 varlığında T hücreleri Th1 yönüne, IL-4 ya da IL-10 varlığında T hücreleri Th2 yönüne doğru yönelir. İmmün yanıtın en önemli ögesi Th1 ve Th2 arasındaki dengedir. Romatoid sinoviyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonu 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 (23). Ancak son dönemde Th1/Th2 arasındaki dengeyle ilgili yeni bilgilerden dolayı bu görüş önemli ölçüde değişikliği uğramıştır. (24) Th1 gelişimini ve IFN- γ üretimini yürüten IL-12'nin, son dönemde keşfedilen IL-23 ile ortak bir subüniti paylaştığı bulunmuştur (IL-12p40 ve IL-23p19). IL-17, TNF- α ile birlikte IL-1'in üretimi için makrofajları stimüle eder ve osteoklastogenezis indüksiyonuna karışır. Ayrıca IL-6 üretimini, kollajen destrüksiyonunu ve kollajen sentezini artırır. Ayrıca IL-17, TNF- α , IL-1 β ve IL-10'nun sinoviyal mRNA seviyeleri, progresif eklem hasarı ile korelasyon gösterir.

İlk yayınların RA'nın fonksiyonel bozukluğunun T regülatör hücrelerden kaynaklandığı saptanmamasına rağmen, daha sonraki çalışmalarda RA hastalarının Treg hücrelerinin, efektör T hücreler tarafından oluşan sitokin ürünlerinin supresyonunda yetersiz olduğunu iddia edilmiştir. TNF antagonistleri ile tedavinin ardından fonksiyonel defisit restore edilmiştir (25). Bu çalışmalar daha sonra TNF-antagonistler ile tedavinin TGF- β ve IL-10 sekrete ederek Treg hücrelerden fonksiyonel olarak farklı yeni bir jenerasyona neden olduğunu göstermek için genişletilmiştir (26).TNF- α 'nın Treg hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ettiği ve TNF-antagonistleri ile RA hastalarının tedavisinin Treg hücre fonksiyonlarını restore ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (22).

B hücreleri: RA sinoviyumu genellikle lokal immün cevaptaki B hücre tutulumuna benzer germinal merkezli lenfoid folikül formasyonu göstermektedir. RA sinoviyumundaki T hücre aktivasyonunun B hücrelerine bağımlı olduğu gösterilmiştir.Periferik B hücrelerin azaltılmasının TNF- α antagonistlerine yetersiz cevap veren hastalarda bile faydalı olabileceği gösterilmiştir (21).

RA'da B hücrelerinin görevleri, antijen prezentasyonu, T hücre cevap modülasyonu ve antikor üretimi, sitokin üretimidir. (örn: TNF- α , IL-6, IL-10) Ayrıca B hücreleri doğal immünitinin tetikleyicilerinden sorumludur (örn: immün kompleksler, bakteriyel DNA), böylece spesifik immün cevap ile non-spesifik immün cevap arasında köprü oluştururlar (21).

İnflamasyon süresince B hücreleri RA sinoviyumuna sızarlar. Sinoviyumda fibroblast benzeri sinovisitler ve dendritik hücreler B hücrelerini ortama çeken ve farklılaşmalarını ve sağ kalımlarını etkileyen faktörler (örn: BAFF, CXCL12, CXCL13, APRIL) salgırlar. (21).

B hücreleri, antijenleri yüzey Ig yoluyla yakalar, antijen yükünü MHC sınıf II moleküllelerinden T hücrelere yönlendirir ve sunarlar. Diğer yandan T hücreleri yeterli antijen ürünü için B hücrelere yardım ederler. Ig-sınıf değişimi ve somatik hipermutasyon genellikle T hücre varlığına dayanmaktadır ve CD40-CD40L etkileşimine gerek duymaktadır. Ancak son bulgular, B hücrelerdeki Ig-sınıf değişiminin T hücrelerden bağımsız olarak bulunabileceğini göstermektedir. Bu aşamada B hücrenin sağ kalımını uzatan ve RA sinoviyumunda artmış miktarlarda sunulan BAFF gereklidir (27).

B hücre aktivatörleeri olarak bilinen BLys ve April düzeylerinin RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(19)

RA, otoantikörlerin üretimi ile karakterizedir. B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak çeşitli antikörler salgılamaktadır. Romatoid faktör (RF) ve Anti-CCP antikörlerin hastalık başlangıcından yıllar önce saptanması, B hücrelerindeki değişikliklerin RA gelişiminin erken dönemlerinde olduğunu düşündürmektedir. RF insan immünglobulin (Ig) G'nin Fc kısmına karşı oluşan bir IgM karakterinde otoantikördür ve RA hastalarının %80'inde pozitif bulunur. RF doğal bir antikördür, polireaktivite ve düşük afinite gösterir.

RA'da kemik hasarı asıl olarak osteoklast aracılığıyla olmaktadır. Osteoklastogeneziste prekürsör hücrelerden osteoklastların farklılaşabilmesi için MCSF ve osteoklast farklılaşma faktörüne (ODF) ihtiyacı vardır. Osteoprotegrin ise osteoklast farklılaşmasının ve aktivitesinin etkili bir inhibitörüdür. Osteoklast prekürsörleerinin üzerinde bulunan RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand) ile etkileşirse osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. RANKL sadece T hücrelerden eksprese edilmez ayrıca nötrofillerden ve sinoviyal fibroblastlardan sentezlenir.

Farelerde RANKL eksikliği aktif inflamasyona rağmen kemik hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir. TNF- α bu süreci RANKL ekspresyonunu indükleyerek ve RANKL sinyalinini arttırarak hızlandırır. Th1 ve Th2 sitokinler, IL-12 ve IL-18 ile birlikte

osteoklastogenezisi inhibe ederler. Fakat IL-17 osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu indükler ve osteoklast oluşumuna katkıda bulunur (21).

Kıkırdak erozyonunda, kemik erozyonundan farklı olarak kıkırdak erozyonunda sitokinlerin aşırı ekspresyonunun etkisi sınırlıdır. TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositleri aktive edebilir ve kıkırdak yıkıcı enzimleri upregüle edebilir.(28) Sitokin aracılı matriks metaloproteinaz MMP3 ve MMP13 (kollajenaz)'ün kollajen yıkımından önce aktive edilmeleri gerekir. İmmükomplekslerin varlığı Fc γ -reseptör bağımlı yolla kıkırdak erozyonunu arttırabilir. RF ve anti-CCP gibi otoantikorların varlığı ile RA hastalığının erozif seyretmesi arasında korelasyon bulunmuştur. Oluşan erozyon hem kıkırdakta hem de kemiktedir. İmmün kompleksler FcR tetikleyerek lokal sitokin düzeylerini etkilemekte ve kemik erozyonunu indirekt yolla arttırmaktadır. İmmün kompleks aracılı yolların yanında sinovyal fibroblastlar kronik hastalıkta pannus bölgelerinde kıkırdak hasarına katkıda bulunmaktadır.(28)

RA'da pannus oluşumunda ve devamında anjiogenez anahtar role sahiptir. RA hastalarında sinovyal membranının mikroskopik incelemesinde vaskülaritede artış saptanmıştır.(29) RA sinovyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopoitindir.(29,30); TNF α anjiogenezi direkt olarak etkileyebilir. VEGF'in üretimi TNF α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce arttırılır. İnflame dokuda anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırmıştır ve anti-TNF α tedavisi sonrası ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir.(29)

RA muhtemelen T hücreye 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 oluşur. T hücre sitokinleri salınır, nötrofil, makrofaj ve B hücreleri ortama çekilir. Süreç olgunlaştıktan sonra makrofaj kaynaklı sitokinler devreye girer. Sonuç olarak RA patogenezinde T hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar önemli rol oynamaktadırlar.

2.5 KLİNİK BULGULAR

RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş ilerleyen sinsi bir başlangıç gösterir. RA genellikle el küçük eklemlerini tutan poliartrit şeklinde karşımıza çıkmasına rağmen monoartrit şeklinde de başlayabilir. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, kilo kaybı ve depresyon gibi non spesifik bulgular eşlik edebilir.(7) Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek; omuz ve kalçaya göre daha sık tutulmaktadır . Sabah tutukluğu yaygın bir şekilde görülmektedir ve genellikle hareketsizlik dönemlerinden sonra en fazladır. Bir saatten fazla süren sabah sertliği görülmektedir.(31)

El: RA'da en sık tutulan eklemler MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleridir(özellikle 2.3. Parmak tutulumu sık). PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfarengal eklemlerin tutulumu hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir(32)

RA'da el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalarda eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (32).

Parmak ekstensör yüzlerinde romatoid nodül oluşabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Ciddi hastalıkta el bileğinde subluksasyon görülebilir.RA'da görülen ekstensör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekildedir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır.(33) Uzun süre devam eden tenosinovit 4. ve 5. parmak ekstensör tendonlarında ruptür ile sonuçlanabilir

Eldeki karakteristik değişiklikler şunlardır:

(1)Proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ("Z" deformitesi);

(2)DIF eklemlerinin kompanse edici fleksiyonu ile beraber PIF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi);

(3)PIF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DIF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi),

(4)Birinci interfalangeal eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklemının fleksiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı.

Dirsek tutulumu RA'da oldukça sık görülmektedir. Dirsek tutulumunun ilk bulgusu dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesidir. Dirsek supinasyon kaybı radius başının tutulumunu gösterir.(34) Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursa romaoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir (35).

Omuz: RA hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuz tutulumu görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmektedir. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemlerde tutulum olur. Genel olarak tüm yönlerde hareket kısıtlılığı vardır.

Aksiye tutulum: Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Boyun tutulumunun bulgusu hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısıdır. Oksipitoatlantoaksiyal bileşke en sık tutulan kısımdır. (36). Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir. Servikal vertebra dislokasyonu parestezi, güçsüzlük, hissizlik, duyu bozulma, spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrol kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir.(34)

Kalça eklemi tutulumunun erken dönmedeki bulguları rotasyonla veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan ağrı ve yürüme güçlüğüdür. Kalça tutulumu hastalığın erken dönemlerinde görülmemektedir.(34) Majör trokanterik bursit görülebilen bir diğer bulgudur.

Diz :RA'da diz tutulumu siktir, erken dönemde, bazen ilk tutulan eklem olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps kasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı atrofi ve fonksiyon bozukluğu gelişebilir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon hareketinin kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen baker kistidir.

Ayak bileği: Ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve hastaların %10 nunda ilk erozyonlar MTF eklemlerde görülür. MTF eklem tutulumu ile yürüyüşün push-up fazında ağrı geliştiği için yürüyüş değişebilir. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu

kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişebilir (çekiç parmak). Ayak bileğinde tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde progresif hasar sonucu ayak ve ayak bileğinde pronasyon ve transvers ark kaybına bağlı pes planus görülebilir.(33) Hallus valgus deformitesi de sık görülmektedir. Tarsal tünel sendromu RA hastalarında ayak ağrısının bir diğer sebebidir. (35).

EKLEM DIŞI TUTULUM:

RA ön planda eklemleri tutmasına rağmen sistemik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %40'ında hastalıklarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülmektedir. Romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle eklem dışı tutulum ilişkili bulunmuştur.

Romatoid nodüller RA için spesifik bir bulgudur. Seropozitif hastalarda nodüller daha sık görülür. Nodüller genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Cilt altı nodülleri daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, iskiyal ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşil tendonu üzerinde gelişir. İç organlarda ise en sık akciğerlerde olmak üzere, kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde nodüller görülebilir. RA hastalarında en sık görülen cilt bulgusu palmar eritemdir (37).

Klinik olarak güçsüzlük ve iskelet kaslarında atrofi sık görülmektedir. Kas atrofisi, RA başladıktan sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında daha belirgindir, en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepste atrofi görülür. Tedavide kullanılan steroide bağlı da kas atrofisi olabilir (35).

RA li hastalarda açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı olduğunda romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır, çoklu ilaç kullanımını gerektiren, erozyonları, subkutan nodülleri, yüksek titre RF pozitifliği olan hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde romatoid vaskülit daha sık ortaya çıkar (35). Romatoid vaskülitin en agresif formunda, polinöropati ve mononöritis multipleks, deri ülserasyonu ve nekrozuna, parmak uçlarında gangrene ve visserada infarkta neden olabilir.(5)

RA plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına yol açabilir (35).

En sık akciğer bulgusu plevral effüzyondur. Genellikle asemptomatik olup yan ağrısına ve ateşe yol açabilir Plevral sıvı çoğunlukla eksüdatif karakterde olup, glukoz konsantrasyonunun düşük olması karakteristik bulgusudur. Effüzyon tek yada çift taraflı olabilir. RA nin interstisiyel akciğer tutulumu uzun süreli aktif hastalığı, seropozitif romatoid artriti olan ve sigara içen kişilerde daha sık görülür. Genellikle her iki akciğer alt loblarını tutar. RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir. Pulmoner nodüller genellikle asemptomatiklerdir. Pulmoner nodüller, tek başına ya da küme halinde görülebilir. Pnömokonyozu olan bireylerde ortaya çıktıklarında diffuz nodüler fibrotik bir süreç (Caplan sendromu) ortaya çıkabilir. Fakat bazen kaviteleşerek plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilir.(35)

RA lı hasta otopsilerinde %50 oranında asemptomatik perikardit görülmesine rağmen belirgin kalp hastalığı klinik olarak nadirdir. Perikard sıvısında düşük glukoz düzeyi vardır ve bu sıvı sıklıkla plevral efüzyon ile ilişkilidir(5) RA hastalarında hücrel ve humoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak inflamasyon iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır(38)

Elektromiyografi çalışmalarında RA hastalarda tuzak nöropati, hafif distal simetrik nöropati, tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde periferik nöropatiler görülmektedir.(39) Bunlardan en sık görüleni periferik tuzak nöropatileridir. En fazla median, ulnar ve posterior tibial sinir tuzaklanması görülür.

Uzun süreli hastalığı olan ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA hastalarında proteinüri varlığı öncelikle amiloidozu düşündürmelidir. RA'ya sekonder amiloidozun önemli bir özelliği sinoviyal tutulum yapmamasıdır (35).

RA'da anemi oldukça sık görülmektedir ve nedenleri multifaktöriyeldir. En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi görülmektedir. NSAİ ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. Ayrıca folik asit eksikliği ve ilaç tedavisine sekonder kemik iliği supresyonu sonucu makrositer anemi de görülebilir.(11)

Keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz lezyonudur. Episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerit diğer sık görülen göz bulgularıdır. Steroid kullanımına bağlı katarakt ve glokom, antimalaryaller kullanımına bağlı keratopati ve retinopatiye görülebilir (35).

Romatoid artrit hastalığı aktivitesine ve steroid kullanımına bağlı olarak ikincil osteoporoz sık görülür. Glukokortikoid tedavisi, düşük dozlarda dahi özellikle tedavinin erken dönemlerinde kemik kütlesinde önemli azalmaya yol açabilir. RA'daki osteopeni, hem jukstaartiküler kemiklerde hem de uzun kemiklerde görülür. RA, ortalama kemik kütlesinde hafif düzeyde azalma ve kırık riskinde orta derecede artış ile ilişkilidir. Kemik kütlesi, özellikle hastalığın seyrinin erken döneminde, aktif inflamasyondan ve fonksiyonel kısıtlılıktan olumsuz biçimde etkilenmektedir (5).

2.6 LABORATUVAR BULGULARI

RF; Ig G'nin Fc kısmına karşı oluşmuş Ig M yapısında otoantikorlardır. RA tanı kriterleri içine alınmış tek serolojik kriterdir. RA'e özgül olmamasına rağmen çok sık kullanılmaktadır. Yaşla orantılı olarak %10-30 pozitiflik bildirilmiştir(40).RF tanıda sıklıkla kullanılmaktadır ve hastaların %80'inde pozitifdir ancak yalancı pozitiflikleri göz önünde tutulmalıdır (sensitivitesi %69, spesifitesi %85).(41) Normal değerleri laboratuvara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle <20 IU/ml'dir (42).

Anti-CCP Antikor; Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara denir. Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir (43).Çeşitli çalışmalarda anti-CCP pozitif erken RA'lilerde hastalık daha fazla eroziv seyretmektedir. (44,45). Ayrıca anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre önemli derecede daha fazla radyolojik hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Schellekens ve arkadaşları 2 yıllık takiplerinde anti-CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak hesaplamıştır (46).

Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV); Sitrülinize proteinlere karşı oluşan otoantikor ailesinin bir üyesidir. Anti-Sa antikoruna da denilen bu antikoru RA için özgüllüğü %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25, ilerlemiş RA'da da % 47 olarak rapor edilmiştir (47).

C- reaktif Protein (CRP); En sık kullanılan akut faz proteini. Normal insan serumunda 0.5 ng/dl kadar bulunur.İnflamasyonun ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner (35).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR); Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşı'nın yarısı, kadınlarda yaşı'na on eklenerek bulunan rakamın yarısı kadar olan ESR değerleri normal olarak kabul edilir (48). ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (35).

Hematolojik bulgular;Aktif RA'lilerde normokrom normositer anemi sıklıkla görülür. Etkin olmayan eritropoezi yansıttığı düşünülmektedir. Genel olarak anemi ve trombositoz, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Beyaz küre sayımı genellikle normaldir ama hafif bir lökositoz bulunabilir. Şiddetli sistemik hastalıkta eozinofili görülebilir.(5)

Sinovyal Sıvı Analizi;Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar,eksuda karakterinde olup açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşüktür. Lökosit sayısı mm³'te 5 000-50000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. Sinoviyal sıvıda immün kompleksleri fagosite etmiş PMNL'ler görülebilir.Genellikle glukoz düzeyi serum glukoz düzeyinden düşüktür. Müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyonu dışlamak amacıyla kültür gereklidir (48).

2.7 RADYOLOJİK BULGULAR:

Gerektiğinde MR ve ultrasonografi(US) sinovit ve erozyonun erken bulgularının saptanmasında kullanışlıdır. Hastalığın erken döneminde ultrasonografi eklemlerdeki sinoviti görüntüledikleri için yararlıdır. Hastalığın erken evresinde ultrasonografi daha küçük eklemlerin erozyonlarını tespit etmek için de faydalı olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde, tutulan eklem grafileri tanı koymada genellikle yardımcı değildir. Hastalık ilerledikçe, anormallikler daha belirgin hale gelir ama radyografik bulgulardan hiçbiri RA için tanı koydurucu değildir. Ancak simetrik tutulum, jukstaartiküler osteopeni da içeren tipik bozukluklar ile tanı desteklenir. Hastalığın başlangıcından sonraki haftalar içinde jukstaartiküler osteopeni belirgin hale gelebilir.(5)

Erken evre bulguları:

1. *Yumuşak doku şişliği*, en çok PİF eklemlerinde ve ulnanın stiloid çıkıntısında gözlenir. Periartriküler dokulardaki ödem ve çevre tendon demetleri içinde sinoviyal sıvının birikmesi ile karakterizedir.

2. *Periartriküler osteopeni*, Ağrı nedeniyle eklemlerin kullanılmamasına bağlı oluşmaktadır. Erken RA'lı hastalarda bazen tek radyografik bulgu olabilir.

3. *Eklemler aralığında daralma*, pannusun eklem yüzeyi boyunca dağılarak eklem kıkırdığını harap etmesine bağlı olarak, tüm eklem yüzeyi boyunca gözlenir.

4. *Erozyonlar*, sıklıkla eklem kenarında başlamaktadır. Hastalığın ilk yılında, hastaların %15-30'unda erozyonlar en sık, MKF eklemler, PİF eklemler ve karpal kemikler seviyesinde radyografik olarak tespit edilmektedir. Hastalık süresi iki yılı geçen olgularda erozyonların görülme sıklığı %90'lara ulaşmaktadır (49).

Geç dönem bulguları; Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyon, ankiloz tipik örnekleridir.

2.8 TANI

Romatoid artrit tanısı, klinik bir tanıdır ve patognomonik, muayene bulgusu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda 1987 ACR RA kriterleri kullanılmaktadır.(50) Romatoid artrit tanısını desteklemek için birçok test yapılabilmektedir. 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.(33)

1987 ACR ROMATOİD ARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ:

1. ***Sabah sertliği*** Eklemler ve çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği
2. ***En az 3 eklemden artrit*** En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3. ***El eklemlerinde artrit*** Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik.
4. ***Simetrik artrit*** Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit (PİP, MCP, MTP'de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)
5. ***Romatoid nodüller*** Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller.

6. **RF pozitifliği** Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi.

7. **Radyolojik bulgular** Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA'nın tipik erozyonların gösterilmesi

* Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 tanesi de en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

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 2 zorunlu kriter	1-En az bir eklemden klinik olarak aktif sinoviyit bulguları 2-Sinoviyiti 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 ESR veya normal CRP Anormal ESR veya anormal CRP	0 1
4-Semptom süresi (0-1)	< 6 hafta ≥ 6 hafta	0 1

AYIRICI TANI :

RA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

1. Andiferansiye poliartrit
2. Psöriyatik artrit
3. Fibromiyalji ve hipermobilité sendromu
4. Enfeksiyöz artritler
5. Kristal artritler (Gut, psödogut)
6. Eroziv inflamatuvar osteoartrit
7. Reiter's sendromu
8. Enteropatik artritler
9. Sistemik lupus eritematoz
10. Polimiyozit / dermatomiyozit
11. Skleroderma
12. Sarkoid artrit
13. Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu)
14. Polimiyalji romatika

ROMATOİD ARTRİTİN KOMPLİKASYONLARI

Romatoid artrit komplikasyonları aşağıda belirtilmektedir.(51)

1. Tendon ruptürü
2. Baker kistinin ruptürü
3. Tuzak nöropatileri (Ör. Karpal tünel sendromu)
4. Bası ülserleri
5. Stres kırıkları
6. Septik artrit
7. Servikal omurga instabilitesi
8. Amiloidoz

RA te, ilk 4 komplikasyon en sık görülen komplikasyonlardır. Septik artrit, servikal omurga instabilitesi ve amiloidoz ise hayatı tehdit edici potansiyele sahiptir.(51)

2.9 TEDAVİ

Genel Prensipler:**RA tedavisinin hedefleri:**

- (1) Ağrının düzelmesi
- (2) İnflamasyonun azalması
- (3) Eklem yapılarının korunması
- (4) Fonksiyonların korunması
- (5) Sistemik tutulumun kontrol edilmesidir.

RA hastalarda tedavinin hedefi remisyonudur. ACR remisyon kriterleri kullanılmaktadır. Hastanın bu kriterlerden 5 kriteri 2 ay boyunca sahip olması gereklidir.(52)

ACR remisyon kriterleri:

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemdede ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemdede 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

ACR kötü prognoz kriterleri:

- HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık
- Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjogren sendromu, RA vaskülit, Felty sendromu ve RA akciğer hastalığı)
- RF pozitifliği,
- Anti CCP pozitifliği
- Direkt radyografide kemik erozyonlarının varlığı şeklinde belirtilmiştir.(53)

Nonfarmakolojik Tedavi:

Hastalar hastalıkları hakkında eğitilmeli. Koruyucu amaçla artrit bölgesinde lokal ve tedavi amacıyla genel istirahat önerilmelidir. Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Ağrıyı azaltmak amacıyla sıcak, soğuk,

elektroterapi gibi uygulamalar kullanılabilir. Gerektiği zaman uygun splint ve ortezlerle desteklemesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması göz ardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre planlanmalıdır (54).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ:

1. Semptomatik ilaçlar
 - a. Non steroidal anti inflamatuvar(NSAİİ) ilaçlar
 - 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

NSAİ: NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1, COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu bloke ederek terapötik etkilerini oluşturmaktadırlar (55). Analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine rağmen, hastalığın seyrini değiştirmeyip ya da eklem hasarını önlememektedirler. Bu nedenle RA tedavisinde uzun dönemde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) ile birlikte kullanılmalıdırlar (54).DMARD'ların etkisinin geç başlaması sebebiyle tedavi başlangıcında DMARD'larla NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidler birlikte verilmelidir. En sık kullanılan klasik NSAİ ilaçlar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin; COX-2 selektif NSAİ'lar etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik NSAİ'lar refokoksib, selekoksib'dir. NSAİ ilaç kullanımında en ciddi yan etki gastrointestinal sistemde görülür (56). COX-2 selektif inhibitörlerinin ciddi gastrointestinal yan etkileri klasik NSAİ ilaçlara göre belirgin olarak az, etkinlikleri eşdeğer fakat maliyetleri daha yüksektir(54).

Kortikosteroidler: RA'nın aktif dönemlerinde düşük doz (<7,5 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları, semptomların giderilmesinde çok etkilidir (57).DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla steroid tedavisi "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır.

Düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır (58). Yüksek doz steroid tedavisi intravenöz yol yanında intramusküler yolla da uygulanabilir.

Eklem ve eklem çevresindeki yapılara steroid enjeksiyonları, özellikle, sistemik tedaviye karşın az sayıda eklemde belirtileri devam eden veya alevlenme görülen hastalarda uygulanmaktadır. Eklem içi enjeksiyon öncesinde septik artrit olasılığı dışlanmalı ve üç aydan daha sık enjeksiyon yapılmamalıdır. Tekrarlayan eklem enjeksiyonlarına gereksinim olması, genel tedavi planının gözden gözden geçirilmesini gerektirir.

Kortikosteroidler gebelikte kullanılabilir. Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir. (58).

Hastalık modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD): Glukokortikoidler ve NSAİ ilaçlar semptomları azaltsa da eklem hasarını önleyici rolleri yoktur. DMARD tedavisi eklem hasarını önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler.(59)RA şüphesi varlığında mümkün olan en kısa süre içerisinde tanı konulmalı ve DMARD tedavisi başlanmalıdır.

Metotreksat (Mtx): RA'nın tedavisinde altın standart tedavidir, hem tek başına hem de diğer uzun etkili ilaçlarla kombine olarak en sık kullanılan ilaçtır. Mtx folik asitin yapısal bir analogudur. Folat bağımlı enzimlerinden olan, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Ayrıca apoptozu indüklediği, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu suprese ettiği, Th1 yolunu kısıtlarken Th2 yolunu arttırdığı, immünglobülin üretimini azalttığı, COX ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ettiği bulunmuştur.(60) Mtx teratojenik bir ilaç olduğundan kullanan kadınlarda gebelik riskine karşı etkin kontrasepsiyon önerilmelidir. Folik asit tedavisinin mtx kullanan hastalara eklenmesi mukozal ve gastrointestinal yan etkileri %79 oranında azalttığı bir metanalizde gösterilmiştir. 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 başlamaktadır. DMARD'lar arasında etkinlik ve toksisite oranı en iyi olan ajan MTX'tir.(61). MTX'in alopesi, mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi sebebiyle ile folik asit ile birlikte

kullanımı önerilmektedir. 1 mg/gün veya 5-15 mg/hafta dozunda, MTX alınan gün dışında genellikle MTX alımını takip eden 24 saat içinde kullanımı önerilmemektedir. Folik asit kullanımı MTX'ın etkinliğini minimal azaltmaktadır. 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 arası) yakın takip 2-4 haftada bir, gerekirse doz düzenlenmesi yapılır.(62) Persistan yüksekliklerde Mtx kesilmeli, buna rağmen yükseklik devam ederse karaciğer biyopsisinin yapılması düşünülmelidir.

Leflunamid: Leflunamid, mitokondriyal dihidroorot dehidrogenaz enzimini bloke ederek primidin yapımını böylece lenfosit proliferasyonunu engeller. İmmün sistem ve inflamasyonda önemli olan tirozin kinaz aktivitesi ve nükleer faktör KB aktivasyonu ve gen ekspresyonunu baskılar. Ayrıca B hücre çoğalması, immünglobulin yapımı ve nötrofil kemotaksisi üzerine de etkisi vardır (63). 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. Monoterapi olarak Mtx'e eşit etkinlikte, semptom ve bulguları SLZ'e eşdeğer düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Minör ALT veya AST yüksekliğinde (<2xnormalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı, orta dereceli yükseklikte (2-3x arası) yakın takip 2-4 haftada bir, gerekirse doz düzenlenmesi yapılır. Persistan yüksekliklerde leflunomid kesilmeli, kolestiramin ile 3x 4-8 g/gün 5 gün süreyle eliminasyon yapılmalı; buna rağmen karaciğer enzimleri yüksekse karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği kontrendike olup hafif böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılabilir.(64) Metotreksat ile beraber kullanılabilir ancak hepatoksisite riskinin arttıracığı unutulmamalıdır. Leflunomid ile tedavi edilen RA lı hastalarda hipertansiyon ve kolesterol düzeylerinde artış görülebilir (65). Teratojenik etkisi sebebiyle gebelikte ve gebe kalma niyeti olanlarda 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.(65).

Sulfasalazin: Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) kombinasyonudur.(66) Etkinliği ve kabul edilebilir toksisitesi nedeniyle sık kullanılmaktadır. Sülfapiridine SLZ'nin antiromatizmal etkisinden sorumludur. SLZ ve metabolitleri tarafından

lökositlerin migrasyonu ve lipooksijenaz yolu ile lökotrienler salınımı inhibe edilir böylece inflamasyon önlenir. Sülfasalazin, nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek hem inflamasyon bölgesine gelmesini önler, hem de bu bölgedeki nötrofillerin etkisini bloke eder. IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder. RF titresini azaltır. muhtemelen B hücre fonksiyonlarını da etkiler. Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder, sitokin ve MMP sentezini azaltır

Genelde düşük doz başlanarak haftada bir 0.5 mg arttırılması gastrointestinal toksisiteyi minimize eder. Yaygın olarak kullanılan doz 2gr (1.5-3 gr) civarındadır ve enterik kaplı tabletlerden yemeklerle birlikte günde 2 kez alma şeklinde uygulanır. Doza bağımlı olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve dispepsi; başağrısı, başdönmesi gibi yakınmaları sıkça görülür. SLZ'nin seyrek fakat önemli yan etkilerinden biri de kemik iliği üzerine myelosupresyon etkisidir. Bu etki kendisini anemi, lökopeni veya trombopeni ile gösterir. Bu nedenle ilaç başlangıcında sıkça, sonra birkaç ayda bir kan sayımları yapılarak kontrol edilir.

Anti malaryaller: 4-aminokinolin derivesi olan klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Oral alındığında hızla emilir, dokulara geçer, özellikle pigmente dokularda çok daha fazla olmak üzere, buralarda birikir. Dokularda depo edildiğinden yarılanma ömrü uzar. Etkili olabilmeleri için 2-4 ay gibi bir süre geçmesi gerekir. Oral alınır, standart dozu hidroksiklorokin 400 mg/gündür (<6.5 mg/kg/gün) bölünmüş 2 dozda alınır (200 mg tablet) ve %75 absorbe edilir. Bir yılın sonunda 200 mg/gün veya gūnaşırı doza düşülebilir. Gastrointestinal yan etkileri sebebiyle yemekle alınması önerilir. Amerikan Oftalmoloji Derneğince maküler toksisite nedeniyle ilk başlandığında 1 yıl içinde ardından yılda bir oftalmolojik muayene önerilmektedir.(53) Antimalaryallerin yan etkilerinin çoğu geçici olması sebebiyle ilacın kesilmesini gerektirmez.

Yan etkilerin çoğunun günlük doz ile ilgili olduğu; hidroksiklorokin için 400mg/gün ve klorokin için 500 mg/gün dozlarında yan etkiler fazla iken, daha düşük dozlarda toksisite riski de azalmaktadır.

BIYOLOJİK TEDAVİLER:

1990'lı yılların ortasından itibaren de sitokinler hedef alınarak ilaç geliştirilmeye başlanmıştır. RA patogenezinde merkezi görevleri bulunan ve inflamasyonun düzenlenmesinde kilit rolleri olan TNF, IL-1 hedef olarak seçilen sitokinlerin başlıcalarıdır. TNF- α 'nın başlıca biyolojik görevleri: adezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesi (IL-1, IL-6 gibi), kemokinlerin sentezlenmesi (RANTES, IL-8 gibi), farklı hücre tiplerinin aktivasyonu (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar gibi), matrix metalloproteinazların uyarılması, anti-viral ve anti-tümör etkileridir.(65)

İnfliksımab, bir şimerik (insan-murine) IgG1 anti TNF α antikoru ve intravenöz kullanılır (0., 2. ve 6. haftalarda ve ardından 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda). Ortalama yarı ömrü 8-9,5 gündür. En az 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.(67)

Solubl ve membrana bağlı TNF α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF α reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder.(67) Diğer ajanlardan farklı olarak TNF eksprese eden hücrelere sitotoksiktir.

Etanercept, solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteinidir ve (50 mg/gün haftada bir) subkutan uygulanır.(67) TNF α 'ya bağlanarak TNF α 'nın reseptörüyle etkileşimini önler. Etanercept diğer ajanlardan farklı olarak TNF β 'ya (lenfotoksin) da bağlanır. Ortalama yarı ömrü 102 saattir.

Adalimumab, rekombinant humanize monoklonal antiTNF α antikoru ve subkutan uygulanır(40 mg/gün 2 haftada bir).(67) İnsan TNF α 'ya yüksek afinite bağlanır ve sitokinin reseptörlerine bağlanmasını durdurur. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir.

Golimumab(insan monoklonal antikoru) rekombinant humanize monoklonal antiTNF α antikoru.(50mg/ay)

RA'da TNF α inhibitörleri, bir veya daha fazla konvansiyonel DMARD'a yanıtız aktif hastalarda DMARD ile kombine olarak önerilmektedir. Daha çok klinisyen görüşüne bağlı olmakla birlikte DAS 28 skorunun ≥ 5.1 olması veya (≥ 6 duyarlı ve ≥ 3 şiş eklemlerle birlikte ESH >45 /sa ve sabah tutukluğu süresi >45 dakika) gibi tanımlamalar da yapılmaktadır.(67) Tedavinin başlanmasından sonra 12 hafta içinde semptom ve

bulgulara düzelme görülür.(67) Bir Anti-TNF α ilaca yanıtızsız olması diğetine de yanıtızsız olacağı anlamına gelmemektedir. Bu durumda başka bir AntiTNF α ilaca değıştirilebilir.

Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri:Enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, oto-immün fenomen, malignite, konjestif kalp yetmezliğı, demiyelinizan hastalıklar ve hematolojik sorunlar anti-TNF ilaç kullanımıyla birlikte oluşan yan etkilerdir (65).

Anakinra (IL-1 Ra): Anakinra, IL-1 reseptör antagonistidir. Bu antagonizmayı kompetitif inhibisyonla yapar. Birçok farklı fonksiyonları vardır. Bunlardan bazıları T ve B hücre aktivasyonu, diğeri sitokin ve kimokinlerin uyarılması (IL-6, IL-8, TNF), yıkım enzimlerinin salınımı, sinovisit proliferasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kemik ve kıkırdak yıkımıdır (65). RA tedavisinde uygulanması önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 100 mg/gündür. Tek başına kullanılabileceğı gibi MTX ile de kombine edilebilir.

Ritüksimab: Ritüksimab lenfoma tedavisinde uzun süredir kullanılan anti-CD20 monoklonal antikorudur. Belirgin B hücre depleasyonu yapar. Komplemana bağılı sitotoksiste, antikor aracılı hücrel sitotoksiste ve apoptosis üzerindeki etkisiyle etkinliğini gösterir.

Rituximab 300- 1400 mg/m² doz aralığında, iki hafta ara ile iki infüzyon şeklinde ve intravenöz steroid ile birlikte kullanılmaktadır. Klinik cevap 3 aya kadar gecikebilmektedir. Hastalık aktivite ölçümlerinde yükselme olursa tekrar dozu gerekebilir (65) .

Abatesept: RA patogeneğinde T hücre aktivasyonu için APC tarafından antijenin sunulması ve CD80 veya CD86 aracılığıyla kostimölasyon gereklidir. Bu iki molekül T hücresi üzerindeki CD28'e bağlanır. CTLA4, T hücresi üzerinde aktivasyon sonrasında eksprese edilen ve T hücresi downregölasyonuna aracılık eden moleküldür.(69)

CTLA4'ün extra-sellüler bölgesinden ve Ig G1'in Fc parçasından oluşan, kompleman aktivasyonunu önlemek için geliştirilen rekombinant insan proteindir. Anti-TNF α ajanlara yetersiz yanıt gösteren RA hastalarında, abatecept 10 mg/kg kullanılmaktadır.

Kombinasyon Tedavisi: Tek bir modifiye edici ajanla yapılan konvansiyonel tedavi genellikle klinik semptomları kontrol altına alma ve hastalık progresyonunu önlemede yetersizdir. Mtx tüm kombinasyonlarda ilk tercih edilecek ilaçtır. Mtx'in hem SLZ ve/veya OH-klorokin hem de anti-TNF ilaçlarla kombinasyonlarının iyi etkinlik/toksosite oranları olduğu bildirilmiştir.(70) MTX+HCQ+SSZ kombinasyonu yan etki artışı olmaksızın daha etkili bulunmuştur. İnfliximab, etanercept veya leflunomid'in MTX ile kombine edildiği çalışmalarda oldukça yararlı etkileri bulunmuştur (65).

Cerrahi tedavi: Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. 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 (65).

HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivite ölçümleri belli bir zamandaki hastalık durumunu değerlendirir. Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bazıları [EULAR Hastalık aktivite skoru (DAS 28), ACR 20, 50, 70 kriterleri, Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI)].(71) Bu kriterler rutinde çok kullanılmasa da yeni geliştirilen kılavuzlar bu indekslerin günlük pratiğe eklenmesini sıklıkla vurgulamaktadır.

EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri tablo 2'de gösterilmektedir. (69,71)

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

Kriter	Remisyon	Düşük hast	Orta hast	Yüksek hast	Yanıt değerlendirmesi
--------	----------	------------	-----------	-------------	-----------------------

ler		aktivitesi	aktivitesi	aktivitesi	
EULAR DAS 28	<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:

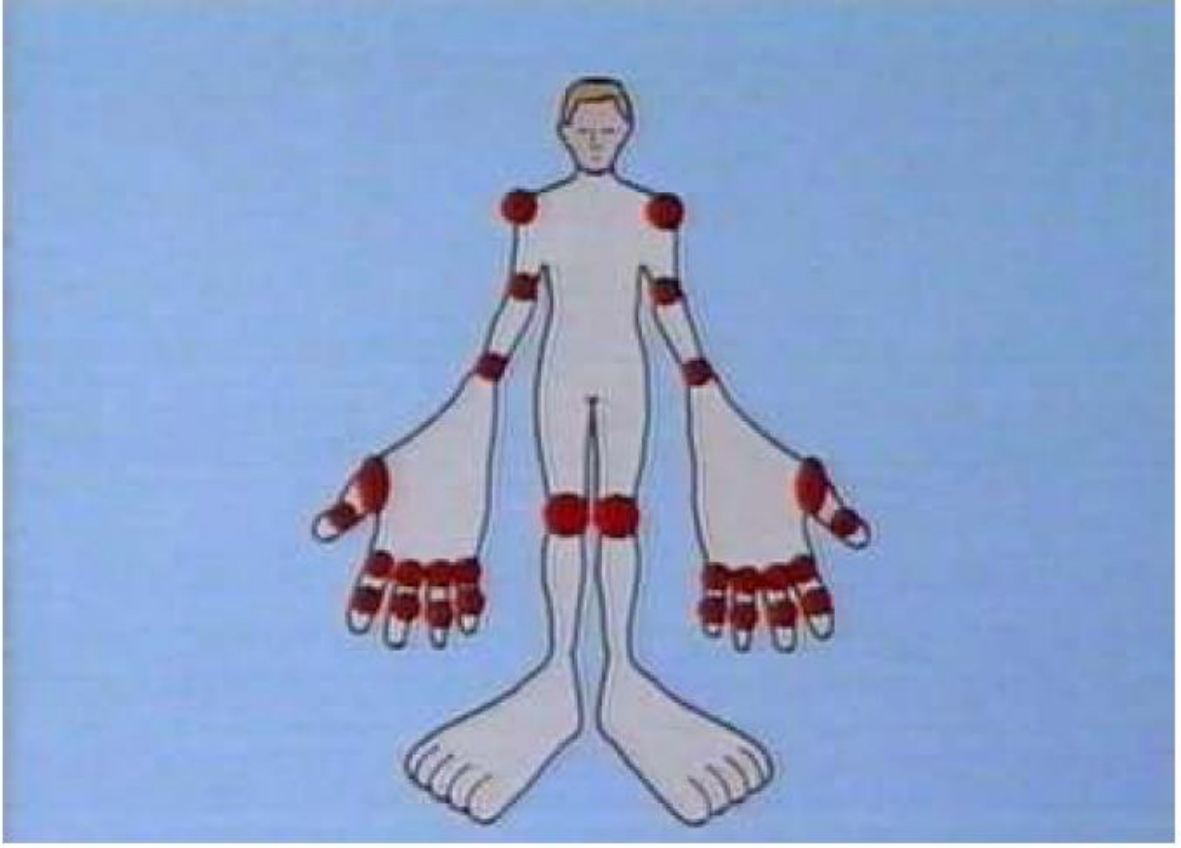
- Belirli 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı,
- Hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması
- ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.

ACR kriterleri; 7 kriterden oluşur: 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. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir.

Yeni geliştirilen SDAI ve CDAI ise

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

CDAI: SDAI + CRP şeklindedir.



Resim 1: DAS 28’de göz önüne alınan eklemler

Yağ Dokusu Biyolojisi: Obezite aşırı kalori alımı ve daha az kalori harcanması sonrası yağ dokusu artışıyla karakterize bir durumdur. Son yıllardaki yağ dokusunun sadece enerji depolayan organ olmayıp kompleks bir yapı içeren inflamatuvar yolakların düzenlenmesinde rol alan bir organ olduğu görülmüştür (72). Yoğun kalorili beslenme sonrasında, fazla enerji organizmanın temel enerji saklama organı olan yağ dokusunda depolanır. Depolanan bu yağ açlık durumunda lipoliz işlemiyle serbestleştirilerek, yağ asidi oksidasyonu ile adale başta olmak üzere dokuların enerji gereksinimleri karşılar (2). Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır (73). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal bir fonksiyon göstermeleri gereklidir. Enerji fazlalığında kalorik dengenin sağlanabilmesi amacıyla yağ hücreleri önce fazla enerjiyi TG’ye çevirip (lipogenezis) depolayarak hipertrofiye olurlar. Başlangıçtaki bu hipertrofiyi takiben sağlıklı adipozitlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile yeni oluşan yağ hücreleri aracılığıyla daha çok yağ depolama imkânı

oluşturulur. Adipogenezis olarak adlandırılan bu ikinci süreç hormonlar (insülin, glukokortikoidler, östrojen, tiroid hormonları), lipoproteinler (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)), proteinler (nöropeptid Y) ve lipidler (dolaşımdaki yağ asitleri, diyetle alınan satüre yağlar, prostaglandinler ve endokanabinoidler) gibi çok sayıda faktörlerin etkisine açıktır. Adipozit kökenli olmayan bu faktörlere katekolaminler, androjenler, interferon, flavonoidler, glukagon-benzeri faktör-1 gibi diğerlerini de ilave edebilir (74).

Adipogenezis sıklıkla spesifik adipozit faktörlerin kontrolü altındadır(75). Tablo 3 de özetlenen bu faktörler transkripsiyon, anjiogenez ve ekstrasellüler matriks formasyonunu etkileyerek yağ dokusunun genişlemesini temin ederler. Adipogenezis bir şekilde bozulmuşsa, yağ depolanma işlevi adipozit hipertrofisini daha da artırarak devam eder. Bu süreç belirli bir eşik değerden sonra yağ dokusunu disfonksiyonel ya da 'hasta' hale getirir (76). Yani kalori fazlalığının şiddet ve süresine adipogenezis cevabının olamaması sistemik metabolik bozukluklara neden olur. Adipogenez ve yağ hücresi hipertrofisinin klinik etkileri adipoz dokunun yerleşimiyle ilişkili olacak şekilde ve adipozitin doğasında olan fonksiyon görebilme kapasitesiyle doğrudan ilişkilidir. Periferik yağ dokusu olarak cilt altında yerleşik yağ hücreleri proliferasyon ve diferansiyasyon kabiliyetlerini güçlendirerek, artmış kalori yükü karşısında uygun metabolik fonksiyonların devamına katkıda bulunurlar. Fakat adipogenezis genetik olarak sınırlanmış ya da başka faktörlerle bozulmuşsa, adipozit hipertrofisi ilerleyerek adipoz dokusu disfonksiyonuna neden olur. Buna karşılık metabolik olarak daha aktif olan visseral yağ dokusunda, proliferasyon ve diferansiyasyon sonrasında da olsa, genişleme metabolik kusurlara neden olur. Arkasından gelişen hipertrofi başlayan bozukluğu daha da derinleştirir (74,76).

Tablo 3. Adipogeneze ilişkin adipozit kökenli faktörler (74).

<i>Transkripsiyon faktörleri:</i>
Sterol regülatuar eleman bağlayıcı protein-1c, PPAR (peroksizom proliferatör aktive reseptör) γ ve koaktivatör-1
<i>Ekstrasellüler matriks/sitoskeleton faktörleri:</i>
Aktin, kollagen bağlayıcı protein, fibronektin, matriks metaloproteazlar, fibroblast growth faktör
<i>Yağ dokusu proadipogenik faktörler:</i>
Açılasyon stimüle edici protein, adiponektin, anjiotensin II, anjiotensin konverting enzim, plazminojen aktivatör inhibitör-1, leptin, prolaktin, rezistin, serbest yağ asitleri, insülin benzeri büyüme faktör
<i>Adipoz doku anti-adipogenik faktörler:</i>
Androjenler, tümör nekroz faktör- α , prostaglandin F2, seramid, epidermal büyüme faktör, anjiotensinojen

Yağ dağılımı: Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır (74). Cilt altı yağ dokusu, periferik (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Visseral yağ dokusu (tipik olarak total yağın %20'sini teşkil eder) intraperitoneal (omental, mezenterik, ve umbilikal), ekstraperitoneal (peripankreatik ve perirenal), ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur (77). Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik), ve periorgan (perikardiyal, adale çevresi, perivasküler, orbital ve kemik çevresi) yağlarından oluşmaktadır. Cilt altı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (78). Bu farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücrel reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler. Bu nedenle, visseral yağda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur.

Visseral yağ hipertrofisi tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlekin (IL)-6, plazminojen aktivator inhibitör 1 artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir. Visseral yağ doku birikimi ve hipertrofisi genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur (79). Diğer yağ depoları da fonksiyon olarak farklılıklar arz ederler. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferel yağ dokusuyla visseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Aşırı organ içi (intrahepatik ve intramusküler) yağ, organ metabolizma bozukluğuna yol açar. Organ çevresi yağı da abdominal cilt altı yağ gibi davranır, ancak epikardiyal yağ dokusunun fonksiyon olarak visseral yağ dokusuna eşdeğer özellikler gösterdiği düşünülmektedir (80).

Adipozitte lipit metabolizması: Yağ dokusunun yaklaşık %80'nini lipit oluşturur, bununda %90'ından fazlasını TG oluşturmaktadır (79). Depolanan TG'nin yağ dokusuna özgün lipazlarla hidrolizi (lipoliz) serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserol oluşumuna neden olur ve SYA adipoz dokunun ana sekretuar ürünüdür (79). Disfonksiyonel adipozitlerden SYA'ların aşırı salınımı ya da periferel dokularca yetersiz kullanılması dolaşımdaki SYA düzeyinin artmasına neden olur. Bu durum, yağ depolama yetenekleri çok kısıtlı olan bazı organlarda ektopik birikime ve lipotoksisiteye neden olur (81). kronik enerji fazlalığına karşı yeni yağ hücresi proliferasyonu yetersizliği sonucu gelişen yağ hücresindeki aşırı hipertrofiye bağlı obezite (hipertrofik obezite), vücutta total yağ kitlesindeki artışa nazaran daha sıkı metabolik bozukluklar gösterir. Topografik olarak abdominal, özellikle visseral yağ dokusu bu türden obeziteye belirgin yatkınlık gösterir. Sonuçta abdominal obezite, hipertrofik disfonksiyonel adipozitlerden kontrolsüz salınan sitokinler aracılığıyla sistemik düşük seviyeli bir inflamasyon başlatır. Bunların parakrin ve sistemik etkileriyle yağ dokusundaki immün hücrelerin miktarında belirgin artış olur (79). İnflamatuvar hücrelerin sayı ve çeşidindeki artış ve fonksiyon kusuru gösteren adipozitlerle karakterize olan santral yağ dokusu daha çok aktive olmuş bir immün organ şeklinde işleyen disfonksiyonel durum oluşturur. Dolayısıyla salgılanan adipokinlerin çoğu, dengenin inflamatuvar özelliği besleyenler tarafına kaymasıyla sonuçlanarak MS'nin belirleyicisi olacak patolojik süreçleri başlatırlar (82).

Adipokinler: Obezite de adipoz dokudan sekrete edilen aşırı SYA yükünün metabolik bozukluklara neden olduğu açıktır. Adipoz dokudan salınan değişik sinyalleici özellikleri olan ve adipokin denilen moleküllerin önemi ortaya çıkmaktadır. Adipozitler ana sekretuar hücreler olarak değerlendirilmektedir (83). Adipozitlerin miktar olarak en önemli salgıları yağ asitleridir. Yağ asitlerine ilaveten salınan diğer lipid türevleri arasında, yağ dokusundan sentezlenen prostanoidler ve daha çok depo edilip duruma göre salgılanan kolesterol ve retinol akla gelmektedir (83). Yağ dokusunu oluşturan adipozitler ve diğer hücrelerden salınan biyoaktif mediyatörler adipokin olarak adlandırılırlar ve otokrin, parakrin veya endokrin fonksiyon görürler. 50'den fazla adipokin tariflenmiştir. Adipokinlerin protein yapıları ve fizyolojik fonksiyonları geniş farklılıklar gösterir, ancak çoğu yağ dokusunun immün komponentinden kaynaklanırlar (84). Bu noktada özellikle hayvanlarda yapılan çalışmalar visseral obeziteye de kapsar şekilde adipokinlerle insülin direnci arasında tatminkâr ilişki verileri elde edemediler. SYA'ların önemi aynı çalışmada çok açık olarak doğrulanmıştır (85). İnflamasyondaki mekanistik önemleri açısından bunları pro ve anti-inflamatuar adipokinler olarak ayırılır. (Tablo 4) (75)

Tablo 4: Pro ve anti-inflamatuar adipokinler.

Proinflamatuar adipokinler

Sitokin aktivitesi gösterenler: Tümör nekroz faktör- α , monosit kemoatraktan protein-1, rezistin, leptin

Akut faz proteinleri: C-reaktif protein, Serüloplazmin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, serum amiloid-A, haptoglobin

Alternatif kompleman sistem proteinleri: adipsin, açılasyon stimülasyon proteini, kompleman C3 ve B.

İmmün hücreler için kemotaktik/kemoatraktanlar: Monosit kemoatraktan protein-1, Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, vasküler adezyon protein, vasküler hücresel adezyon molekülü-1

Prostaglandinler.

Anti-inflamatuar adipokinler

Adiponektin, interlökin-6, interlökin-10, annexin, transfroming growth faktör-beta, nitrik oksit, leptin.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi. Hastalar çalışmaya dahil olduklarını sözlü ve yazılı olarak kabul ettiler.

3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğine başvuran 101 romatoid artrit hastası ile 45 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Son 8 saat kafein tüketmemiş, son 3 saat uyumamış, son 48 saatte alkol almamış, son 12 saat öncesinden yoğun egzersiz yapmamış, son 4 saat öncesinden hiçbir şey yememiş ve içmemiş, son 7 gün öncesinden idrar söktürücü ilaçlar almamış olan bireyler çalışmaya alındı.

Dışlanma kriterleri

1. Kilosu 150 kg üzeri ve 40 kg altı, boyu 180 cm üzeri veya 140 cm altı,
2. 18 yaş altı veya 80 yaş üzeri olan hastalar,
3. Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar,
4. Yatağa bağımlı hastalar,
5. Hemodiyalize giren hastalar,
6. Kalıcı kalp pili bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi

3.3. Çalışmanın Dizaynı

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, kullanmakta oldukları ilaçları kaydedildi. HT, tip 2 DM, KAH aile öyküsü, tütün içiciliği, böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay öyküsü gibi kronik hastalıkları ayrıntılı olarak sorgulandı.

Araştırma kapsamındaki hastaların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, santimetre cinsinden boyları ölçülerek kaydedildi. VKİ, kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Vücut yağ doku yüzdesi (%), visseral yağ yüzdesi (%) BİA tekniği ile çalışan OMRON BF 508 marka vücut analizi aleti ile ölçüldü. Visseral yağ oranının %10 ve üstü değerleri artmış oran olarak kabul edildi (86). Alet 40 kg ile 150 kg arası kilo, 140 cm ile 180 cm arası boy, 18-80 arası yaş değerleri ile sınırlı ölçüm kapasitesindedir. Hastalar kuru ayakla OMRON aleti üzerine alınarak ölçüm yapıldı. Hastaların boy uzunlukları ayaklar birleşik durumda, topuklar, baş ve kalça arka bölüme yaslandırılarak ölçüldü. Bel çevresi ölçümü ten üzerinden esnemeyen mezür ile ölçüldü ve gerekli kayıtlar alındı. Bel çevresi, arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior superior arasındaki çap ölçüldü. Hastaların kan örnekleri “antecubital” venden alındı. 12 saatlik açlık sonrası açlık kan glukozu, üre, kreatin, ALT, AST, hemogram, sedim, CRP istendi. Romatoid artrit tanısı ACR 2010 Romatoid Artrit sınıflama kriterleri kullanılarak yapıldı. Romatoid artritli hastalar muayene edilerek artrit ve hassas olan eklemleri belirlenerek DAS 28 hesaplandı ve hastalık aktiviteleri DAS 28 ve VAS ile belirlendi. Hastaların resim 1 de gösterilen 28 eklemden hassas ve şiş olan eklemler belirlendi. Sedim değeri ve VAS skoru ile DAS 28 hesaplandı. Hastaların kendi hastalık aktivitesini değerlendirilmesi için 0-10 arasında bir değer ile VAS skorları belirlendi .

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 16,0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. İki grup arasında, sürekli değişkenler Independent Simple T testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Witney U testi ile karşılaştırıldı. Üç grup arasında sürekli değişkenler one-way ANOVA ve normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis varyan analizi yapıldı. Gruplar arası frekans farklılıkların ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki_kare ve Fisher-exact testinden uygun olan kullanıldı. P değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi romatoloji polikliniğine Mart- Mayıs 2013 tarihinde başvuran 101 romatoid artrit hastası ile 45 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin 115' i (% 78,8) kadın, 31 'i (%21,2) erkek idi. RA hastaların yaş ortalaması 49.7 kontrol grubunun yaş ortalaması 48.6 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p=0,76$). RA'lı hastaların BMI ortalaması 28,9; kontrol grubunun BMI ortalaması 28,6 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$). RA' lı hastalar ile kontrol grubu arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.(RA'lı hastaların kilo ortalaması 72 kg kontrol grubunun kilo ortalaması 76 kg $p=0,12$) RA'lı hastaların boy ortalaması 158 cm, kontrol grubunun boy ortalaması 165 cm olup boy açısından da istatistiksel olarak fark saptanmadı($p=0,215$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 5 te gösterilmiştir.

Romatoid artritli hastaların şikayetlerinin başlaması ortalama $8,5\pm6,8$ yıl, ortalama tanı alması $6,1\pm5,1$ yıl olarak saptandı. Hastaların DAS 28 ortalamaları $3,5\pm1,04$, VAS ortalamaları $42,7\pm1,9$ mm olarak tespit edildi. (Tablo 6)

Table 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler

	hasta (mean $\pm$ SD)	Kontrol (mean $\pm$ SD)	P
Cinsiyet			0.036
Kadın	%84	%67	
Erkek	%16	%33	
Yaş	49.7 $\pm$ 14.4	48.6 $\pm$ 11.7	0.76
Boy (cm)	158 $\pm$ 7.7	165 $\pm$ 8.5	0.215
Kilo (kg)	72 $\pm$ 13.9	76 $\pm$ 9.6	0.12
BMI (kg/m ²)	28.9 $\pm$ 5.5	28.6 $\pm$ 4.5	0.057
Bel çevresi	96.4 $\pm$ 14.3	96.7 $\pm$ 7.2	
Eğitim düzeyleri			0.235
Okur-yazar değil	%48,5	%15.6	
Okur yazar	%13,9	%6.7	
İlkokul	%19.8	%4.4	
Ortaokul	%7.9	%11.1	
Lise	%4	%40	
Yükseköğretim	%5.9	%22.2	
Meslek			0,193
Ev hanımı	%75.2	%37.8	
Memur	%5.9	%37.8	
İşçi	%11.9	%22.2	
Çalışmıyor	%3	%2.2	
Emekli	%4	0	

SD standard deviation, *BMI* body mass index

Tablo 6: Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri.

Veri	Değerler (mean $\pm$ SD)
Şikayet başlama zamanı(yıl)	8.5 $\pm$ 6.8
RA tanı zamanı(yıl)	6.1 $\pm$ 5.1
DAS 28	3.5 $\pm$ 1.04
VAS(mm)	42.7 $\pm$ 1.9
ESR (mm/h)	17.7 $\pm$ 1.07
CRP (mg/dl)	1.7 $\pm$ 4.1
WBC (10 ³ /micL)	8.2 $\pm$ 3.01
HCT (%)	37.1 $\pm$ 3.01

RA romatoid artrit ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C-reactive protein, WBC white blood cell, HCT haematocrit, DAS disease activite skore VAS visual analog skorea

RA'lı hastaların ilaç kullanım oranları tablo 7 de gösterilmiş olup; hastaların 30 u (%29,7) anti-TNF kullanıyordu, hastaların 63 ü (%62,3) DMARD kullanıyordu, 8(%7,9) hasta ise ilaç kullanmıyordu. Hastaların 32 si (%31,6) NSAİ, yine tüm hastaların 51 i (%51) kortikosteroid kullanmaktadır.(Tablo 7)

Tablo 7: Romatoid artritli hastalarda ilaç kullanım oranları

İlaçlar	Hasta sayısı(%)
Anti -TNF	30 (%29.7)
DMARD	63 (%62.3)
NSAİ	32 (%31.6)
Kortikosteroid	51 (%50.5)
İlaç kullanmayan	8 (%8)

DMARD hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar NSAİ Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar anti-TNF Anti tumor nekroz faktör

RA'lı hastaların visseral yağ ortalaması 9,4 kontrol grubunun visseral yağ ortalaması 8,9 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.029). RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında total yağ ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda total yağ, visseral yağ ve BMI oranları

	Hasta (101)	kontrol (45)	p
Total yağ	40.1 ± 10.03	36.9 ± 10.2	0.780
Visseral yağ	9.4±3.6	8.9 ± 2.8	0.029*
BMI	28.9 ± 5.5	28.6 ± 4.5	0.057

*p değeri <0,05 BMI Body mass index

Romatoid artritli hastalarda ilaç alt grubu oluşturularak yapılan değerlendirmede anti TNF kullanan grupta total yağ ortalaması 43,1 DMARD grubunun total yağ ortalaması 38,5 kontrol grubunun total yağ ortalaması 36,9 idi. Total yağ açısından anti-TNF ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P=0,031); anti-TNF-DMARD ,DMARD-kontrol grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p = 0,113 ve 0,705). Anti TNF kullanan hastalarda visseral yağ ortalaması 11,1 DMARD grubunun visseral yağ ortalaması 8,6 kontrol grubunun visseral yağ ortalaması 8,9 idi. Anti TNF grubunun visseral yağ oranı kontrol ve DMARD grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,018 ve 0,003). DMARD-kontrol grubu arasında visseral yağ açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,887). Anti TNF kullanan hastaların BMI ortalaması 31,2, DMARD grubunun BMI ortalaması 27,6, kontrol grubunun BMI ortalaması 28,6 idi. BMI değerlendirilmesinde anti-TNF-kontrol ve DMARD-kontrol gruplarının karşılaştırılmasında her 2 grupta anlamlı fark saptanmadı (p=sırasıyla 0,084 ve 0,588). Anti-TNF ile DMARD grupları arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,006)(Tablo 9).

Table 9: Anti-TNF ve DMARD kullanan RA hastalar ile kontrol grubu arasında çoklu karşılaştırma

	Anti-TNF(30)	DMARD(63)	Kontrol(45)	p
Total yağ	43.1	38.5	36.9	.037 ^a
Visseral yağ	11.1	8.6	8.9	.004 ^{bc}
BMI	31.2	27.6	28.6	.008 ^d

*P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi DMARD Disease modifiye antiromatizmal drugs BMI

Body mass index

p^a(anti TNF –kontrol grubu total yağ karşılaştırması p=0.031)

p^b(anti TNF-kontrol grubunun visseral yağ karşılaştırması p=0.018)

p^c(anti TNF-DMARD grubunun visseral yağ karşılaştırması p=0.003)

p^d(anti TNF-DMARD grubunun BMI karşılaştırması p=0.006)

RA'lı hastaların %52,5(53) visseral yağı 10 ve üzeri, Anti TNF kullanan RA'lı hastaların ise %70,9 nun visseral yağı 10 ve üzeri olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Romatoid Artrit vücut dağılımının değiştiği inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. RA hastalık aktivitesi zaman içerisinde dalgalanma gösterir ve kronik RA çeşitli derecelerde eklem destrüksiyonu, deformite ve fonksiyonel durumda kötüleşmeyle sonuçlanan progresif bir seyir izler. Hastalık DMARD kullanımı ile belirgin şekilde kontrol altına alınabilmektedir. DMARD tedavisine dirençli hastalarda antitümör nekrozis faktör α (TNF- α) ajanlar ve anti CD-20 monoklonal antikorlar gibi biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. Hastalarımızın ilk semptomlarının başlamasından $2,4 \pm 1,7$ yıl sonra tanı konulmuştur. Çalışmaya aldığımız hastalarımızın DAS 28 skorları ($3,5 \pm 1,04$) orta hastalık aktivitesinin olduğunu gösteriyordu. Hastalarımızın büyük çoğunluğu DMARD tedavisi almaktaydı ve DMARD tedavisine yanıt vermeyen yüksek hastalık aktivitesi olan hasta grubu anti-TNF tedavisi almaktaydı.

Cilt altı yağ dokusu, tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder. Visseral yağ dokusu tipik olarak total yağın %20'sini teşkil eder (81). Cilt altı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (78). Bu farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücresel reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler.

Visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin insülin direnci ve sistemik inflamasyondaki önemi yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmaktadır. Obez hastalarda portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu periferik arter kanından daha yüksektir. Bu durum visseral yağ dokusunun IL-6 için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Dahası, portal ven IL-6 düzeyi arteriyel CRP konsantrasyonlarıyla doğrudan bir korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar visseral yağ kitlesiyle sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin direkt kanıtlarını teşkil etmektedir (87). Visseral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre IL-6, TNF α , VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ve anjiyotensinojen, PAF 1 (Platelet aktive edici factor) daha fazla salgılanmaktadır. Yapılan bir araştırmada visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein) düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ortaya konulmuştur (88). Visseral yağ dokusundaki

artmış MCP-1 makrofajların yağ dokusunda toplanmasına ve inflamasyonun alevlenmesine neden olmaktadır (89).

Otero ve ark.ları romatoid artritli hastalarda adinopectin, leptin, visfatin gibi adipoz doku ilişkili markırların seviyeleri araştırmış(90). Bu markırların RA'lı hastalarda yüksek olduğunu ve inflamatuvar cevapta rol oynadığını belirtmiştir. Leptinin proinflamatuvar özelliği vardır. Adinopectin molekül ağırlığına göre 2 alt gruba ayrılır. Düşük molekül ağırlıklı olan antiinflamatuvar özelliği ; yüksek molekül ağırlığı olanın ise proinflamatuvar özelliği vardır. Adinopektinin aynı zamanda antidiabetik ve antiatherojenik özelliği de vardır. TNF blokajının adinopektin üretim ve fonksiyonlarını etkileyerek metabolik dengeyi, immün cevabı ve kardiovasküler riski etkilemiş olabileceği ileri sürülmektedir (90).

Giles ve ark.ları RA'lı hastalarda abdominal obezite ve kardiometabolik risk arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir(91). RA'lı hasta ve kontrol grubunda BMI ve bel çevresi benzer olarak bulmuş; visseral yağ oranı RA'lı erkek hastalarda, subkutan yağ ise kadın hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Sonuç olarak RA'lı kadın ve erkek hastalarda visseral yağ ile kardiometabolik risk arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (91). Bizde çalışmamızda hasta grubunda BMI ve total yağ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmazken, RA lı hastalarda sağlıklı gruba göre visseral yağın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu saptadık.

Günümüzde fazla kilo ve obezitenin ilaç dağılımı ve klerensi etkilediği bilinmektedir. Yağ dokusu salgıladığı adipositokinler aracılığıyla birçok organ üzerinde hem endokrin hem immün etkileri olabilmektedir. Bu da RA gibi birçok inflamatuvar durumda rol oynadığını düşündürür (92). Anti TNF alan ankilozan spondilitli hastalarda önemli oranda yağ ve BMI artışı olduğu gösterilmiştir (93).

Son yapılan çalışmaların birinde Ankilozan spondilitli yüksek BMI olan hastalarda infliksimab tedavisine klinik yanıtın düşük olduğu görülmüştür. Düşük BMI ve yüksek CRP değeri olanlar infliksimaba iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (94). Günümüzde obezitenin psoriasisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Infliksimab kullanan psorizisli hastalarda BMI'nin tedaviye yanıtı değiştiği gösterilmiştir (95).

Yağ dokusunun RA'lı hastalarda tedaviye cevabı etkilediği gösterilmiştir. BMI ile infliksimab kullanan RA'lı hastalarda negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (96). Infliksimab dozu vücut ağırlığına bağlı olmasına rağmen RA'lı hastalarda BMI yüksek

olduğunda infliksimab yanıtı düşük olduğu tespit edilmiştir (96). Yapılan çalışmalarda anti TNF kullanımının visseral yağ oranını arttırdığı tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda anti-TNF kullananlarda hem visseral yağ hemde total yağ oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. DMARD grubunda visseral yağ ve total yağ kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı.

Çalışmalarda 10 ve üzeri visseral yağ oranı artmış olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda tüm RA'lı hastalar değerlendirildiğinde %52,5 inde visseral yağ oranı artmış olarak bulundu. Anti TNF kullanan RA'lı hastalarda ise %70 nin visseral yağı oranı yüksek olarak saptandı. Hastalık aktivitesi ile visseral ve total yağ oranları arasında korelasyon bulunmadı. Tedavi öncesi visseral yağ oranları ile tedavi aldıktan sonraki visseral yağ oranı karşılaştırılarak aradaki ilişki bulunabilir. Yeni RA tanısı konulan hasta sayısı yeterli olmadığı için tedavi öncesi ve sonrası visseral yağ oranlarını karşılaştıramadık.

SONUÇ

Romatoid artritli hastalarda visseral yağ oranının yüksek olduğu tespit edildi. Anti TNF kullanımı ile visseral yağ oranının daha fazla arttığı saptandı. Anti TNF kullanımı ile inflamasyon baskılanırken inflamasyonu artıran biyomarkırların kaynağı olan visseral yağ artışında neden olmuş olabilir. Özellikle anti TNF ye yanıt alınamayan hastalarda visseral yağ artışı nedenlerden biri olabilir. Bu durumun net ortaya konulabilmesi için randomize, prospektif ve geniş populasyonlu grublarda hastalık başlangıcından itibaren uzun süre takip edilen hastaların dahil edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27(2):269-81.
- 2) 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
- 3) Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl):S14-S23
- 4) Lewis GF. Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-229
- 5) Lipsky PE. Romatoid Artrit. Sağlık Y, çev ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 3. Cilt içinde.İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004:1928-1937
- 6) 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.
- 7) Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001;358(9285):903-11.
- 8) Akar S ve ark. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2004;22(4):416-20.
- 9) 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.
- 10) Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al: Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-1077.
- 11) Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *BestPract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):77-90
- 12) 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.

- 13) Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 130-6.
- 14) Oliver JE ve Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006;35(3):169-74.
- 15) 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.
- 16) Harle P ve ark. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology (Oxford)*, 2005;44(4):426-33.
- 17) Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(5):717-27.
- 18) 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.
- 19) Gorman CL ve Cope AP. Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22(2):221-38.
- 20) Martin L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management. *Nurs Times* 2004;100(24): 40-4
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Ebringer A. Rheumatoid Arthritis and proteus. *Clin Med* 2005; 5: 420-1.
- 25) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 81-131.
- 26) 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.

- 27) 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.
- 28) van den Berg WB ve ark. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66(Suppl 3):iii45-8.
- 29) 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.
- 30) Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2002;4(Suppl 3):S81-90.
- 31) Goodson NJ, Symmons DP. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61(11):955-956.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Grassi W ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*,1998; 27 (Suppl 1):S18-24.
- 35) Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:1927.
- 36) 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.
- 37) Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid athritis. *Best Proct Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46
- 38) Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-90.
- 39) Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2(1):1-11.

- 40) 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.
- 41) Nishimura K ve ark. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.
- 42) Thomas T, Noël E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B, GREP. The romatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2006, 73:139-43.
- 43) 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.
- 44) Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arhritis: multiparameter prospective study. *Arhritis rheum* 2001;44:1736-1743.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Veys EM, De Keysar F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-6.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) Arnett FC ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.
- 51) 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.
- 52) Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5): 943-67.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) Gren MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:83-8.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27.
- 59) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-46.
- 60) 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.
- 61) Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatoid disorders 2005; 13: 343-70.
- 62) 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.

- 63) J Smolen JS, Alettaha D, Machold KP: Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 163-77.
- 64) 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.
- 65) American College of Rheumatology Subcomitte on rheumatoid Arthritis Guidelines.Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
- 66) 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.
- 67) Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006;355(7):704-12.
- 68) Furst DE ve ark. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*, 2007; (66 Suppl 3): iii2-22.
- 69) Smolen JS ve ark. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007;370(9602):1861-74.
- 70) Blom M ve van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2007;21(1): 43-57.
- 71) Dougados M, Aletaha D ve van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25(5 Suppl 46): S22-9.
- 72) 28. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nature Med* 2004;10:126-127.
- 73) Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl):S14-S23
- 74) Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Disord* 2004;28(Suppl. 4):S12-S21
- 75) Erol A. Yağ Dokusu Biyolojisi ve Metabolik Sendrom Gelişiminde Visseral Yağ Dokusunun Önemi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
- 76) Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:871-895

- 77) Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001;29:72-75
- 78) Lewis GF, Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-229
- 79) Erol A. Adipobiology-based pharmacology. *Biomed Rev* 2006;17:73-87
- 80) Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1-5
- 81) Bays H, Mandarin L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478
- 82) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-602
- 83) Trayhurn P, Duncan IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355
- 84) Rajala MW, Scherer PE. Mini review: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773
- 85) . Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-1234
- 86) . Omron Healthcare Co Ltd: Body Composition Monitor BF500 Instruction Manual [<http://www.pro2move.nl/images/HBF500%20gebruiksaanwijzing.pdf>], (accessed September 1, 2010)
- 87) Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005;54:275-83.
- 88) Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue(AT):

- implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2282-2289
- 89) Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281:26602-26614
 - 90) M Otero, R Lago, R Gomez , F Lago et al : Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin ,leptin, resitin, and visflatin in patients with rheumatoid arthritis : *Ann Rheum Dis* 2006;65:1198-1201
 - 91) Jon T. Giles, Matthew Allison, Roger S. Blumenthal, Wendy Post et al Abdominal Adiposity in Rheumatoid Arthritis Association With Cardiometabolic Risk Factors and Disease Characteristics: *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2010, 3173–3182
 - 92) Muller-Ladner U, Neumann E: Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:659-660.
 - 93) Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C: Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2008, 35:855-861.
 - 94) Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B, Palazzo E, Meunier M, Hayem G, Job-Deslandre C, Kahan A, Meyer O, Dieudé P. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R115.
 - 95) Lindegard B: Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986, 172:298-304.
 - 96) Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP: Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011, 63:359-364
 - 97) E'ric Toussirot , Laurent Mourot , Barbara Dehecq et al: TNFa blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effect on adipokines: a 2-year prospective study : *Eur J Nutr* 2014, 53:951-961.

