



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA İNSAN
NÖTROFİL PEPTİT (HNP 1-3) DÜZEYLERİ VE
HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİLERİ**

DR.MEHMET OKÇU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DOÇ.DR. PELİN OKTAYOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2015

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 Doç.Dr. Pelin OKTAYOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm HOCALARIMA,

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

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim ANNEME, BABAMA, KARDEŞLERİME VE EŞİME saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet OKÇU

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ.....	11
İÇİNDEKİLER.....	111
KISALTMALAR.....	1V
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 PATOGENEZ.....	3
2.4 ALFA DEFENSİNLER.....	5
2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER.....	7
2.6LABORATUVAR BULGULARI.....	11
2.7 RADYOLOJİK BULGULAR.....	13
2.8 TANI.....	15
2.9 TEDAVİ.....	18
3-MATERYAL VE METOD.....	29
4. BULGULAR.....	32
5-TARTIŞMA ve SONUÇ.....	41
6. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR:

ACPA	: Anti Citrulinated Peptide Antigen
ACR	: American Colege of Rheumatology (Amerika Romatizma Derneği)
Anti-CCP	: Anti siklik sitr�nile peptid
ALT	:Alanin Transaminaz
APC	: Antijen Sunucu H�cre
AST	:Aspartat Transaminaz
BLyS	:B Lenfosit Stim�lat�r
C5	: Complement component 5
CCP	: Cyclic citrullinated peptide
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
DAS	: Diseae Activity Score (Hastalık aktivite indeksi)
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Disease modifying anti rheumat�sma�l drug
EBV	: Ebstein Barr Vir�s
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ	: Health Assesment Quastionnaire
HCQ	: Hidroksiklor�kin

HLA	: Human Lökosit Antigen
HNP	: Human Nötrofil Protein
IFN- γ	:interferon-gama
Ig	: immünglobulin
IL 1	:İnterlökin 1
MCP	:Monosit Kemoatraktan Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsafalangeal
MTX	: Metotreksat
NSAI	:Non Steroid Anti İnflamatuar
PAF	: Platelet aktive edici factor
PG	: Prostaglandin
PIF	: Proksimal interfalangeal
PMNL	: Polimiorfonükleer Lökosit
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	:Reseptör Aktivatör Naturel Killer Ligandı
RF	: Romatoid Faktör
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozis
SSZ	: Sülfasalazin
TGF- β	:Tissue Growth Factor β
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

VAS : Visual Analogue Scale

VCAM-1 :Vasküler Cell adhesion molekülü-1

VEGF : Vasculer Endotelial Growth Factor

ÖZET

Giriş: Romatoid artrit (RA), eklemlerde inflamasyon ve şekil bozukluğu ile seyreden, eklem dışı bulgularla da seyredebilen, etyolojisi belli olmayan kronik bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisinde çeşitli hücreler ve moleküler immünolojik elemanlar rol almaktadır. Son yıllarda, nötrofillerin ve nötrofillerden salınan alfa defensinlerin RA patogeneğinde önemli rollerinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu doğrultuda RA'lı hastalarda serum alfa defensin düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve radyolojik hasarlanma ile ilişkisini; ayrıca, serum alfa defensin düzeyleri ile Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirmesini yapmayı amaçladık.

Materyal Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 42 RA'lı hasta ve 38 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. RA'lı hastalarda şiş ve hassas olan eklemler not edildi. Hastalık aktiviteleri (Disease Activity Scale) DAS28 ile belirlendi. Yaşam kalitesi Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQoL) ve Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile değerlendirilirken, fonksiyonel durum Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ile değerlendirildi. Ayrıca laboratuvar tam kan sayımı, ESH, CRP, alfa defensin (human nötrofil protein- HNP 1-3) değerleri çalışıldı.

Bulgular:RA hastaları ile kontrol grubu arasında serum HNP 1-3 düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı, ayrıca HNP 1-3 ile radyolojik hasar seviyesi arasında ilişki bulunmadığı tespit edildi. Remisyonundaki hastalara göre aktif hastalarda serum HNP 1-3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi, ayrıca HNP1-3 ile HAQ, NHP total, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP uyku skoru, WBC düzeyi arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda serum HNP 1-3 düzeyinin aktif hastalarda remisyonundaki hastalara göre daha yüksek olduğunu ve HNP 1-3 düzeyi ile yaşam kalitesi ve

fonksiyonel düzey arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu belirledik. Bu anlamda HNP 1-3 düzeyleri, hastalık aktivitesi ve remisyon değerlendirmesinde kullanışlı olabilir. RA'nın etyolojisi ve patogenezi halen çok merak edilen ve tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Bu durumun net ortaya konulabilmesi için gerek alfa defensin gerekse diğer immunolojik markerları içeren geniş popülasyonlu gruplarla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, alfa defensinler, human nötrofil peptid 1-3

SUMMARY

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease which has unclear etiology characterized by inflammation and deformities in joints, indicating extraarticular manifestations. Various cellular and molecular immunological members are involved in the pathophysiological mechanisms of the disease. Recent trials showed that alpha defensins were released from neutrophils and neutrophils had a major role in the pathogenesis of RA. In this context, we aimed to investigate the serum levels of alpha defensins patients with RA. We also aimed to investigate the association between HNP 1-3 levels and disease activity, functional status, radiological damage and other laboratory parameters such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), in this study.

Material and method: 42 RA patients who had applied to the outpatient clinics of Dicle University Faculty of Medicine, and 38 healthy controls were included in the study. Physical examination was performed in all patients. Swollen and tender joints of RA patients were noted after examination; Disease activity were measured with DAS28 and VAS. In the laboratory assessment, complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, CRP, alpha-defensins (human neutrophil proteins HNP 1-3) were measured.

Results: Serum HNP 1-3 levels were significantly higher in patients who had disease activity compared with patients in remission. The correlations between HNP 1-3 and HAQ, the total NHP, NHP pain, NHP physical activity, NHP sleep, level of white blood cells (WBC) were determined. It was determined that there was no significant difference between the patients with rheumatoid arthritis and control group in terms of the mean serum levels of alpha-defensin.

Conclusion: In our study, we determined the correlations between HNP 1-3 and HAQ, the total NHP, NHP pain, NHP physical activity, NHP sleep, level of WBC (white blood cells) and HNP 1-3 levels were higher in patients who had disease activity.

compared with patients in remission. In this context HNP1-3 levels may be useful in the assessment of disease activity and remission. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis is very curious and is not still clear. For understanding the pathogenetic mechanisms of the disease randomized studies with greater sample sizes are required for assessing both HNP 1-3 and the other immunological markers.

Keywords: Rheumatoid arthritis, alpha defensin, human neutrophil peptide 1-3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren özellikle de kronik olarak eklemleri tutan ve şekil bozuklukları ile seyreden bir hastalıktır. Eklem sinovyasında inflamasyon ve proliferasyona sebep olarak kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta eklem hasarına yol açar (1).

RA'da sinovial sıvıyı infiltre eden otoreaktif TH1 hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar. Aktive olmuş T hücreleri, lenfokinler salgılayarak, nötrofil ve makrofajların da eklem gelmeleri ile beraberce inflamasyonu başlatırlar bu durum kıkırdak ve eklem hasarıyla sonuçlanır. Proinflamatuvar sitokinler, RA'nın patogenezinde anahtar rol oynarlar. Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve IL-1 β çok önemlidir. Her ikisi de sinoviyal makrofajlardan salınır ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu, endotelde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kollajen yapımını uyarır. IL-1'in kontrol ettiği proinflamatuvar sitokinlerin RA'lı sinoviyumda arttığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler kemik ve kıkırdakta hasar oluşmasına neden olurlar (2).

RA patogenezinde nötrofillerin rolü ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Nötrofiller pek çok potent proteinaz ve antimikrobiyal peptitleri sekrete ederler. Aynı zamanda bioaktif proteazları eklem aralığı içine sekrete edebilme yetenekleri vardır. Nötrofillerin sekrete ettiği antimikrobiyal peptitlerin içinde defensin denilen, katyonik, sisteinden zengin peptitler bulunmaktadır. Defensinler immün cevapta önemli roller oynarlar. Özellikle bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı etkilidirler. Defensinler moleküler yapılarına göre α , β ve θ defensinler olmak üzere gruplara ayrılır (5).

Alfa defensinler, human nötrofil peptitler (HNP) olarak da adlandırılır (5,6). Alfa defensinlerin IL 8 ve IL 1 β gibi bazı kemokin ve sitokinlerin salınımını indüklediği, IL 10 salınımını azalttığı öne sürülmüştür (7-10). Defensinler doğal ve edinsel bağışıklık arasında köprü vazifesi yapan toll like reseptörlerin aracılık ettiği bakteriyel stimulasyona cevapta önemli rol oynarlar (3).

Ratlara uygulanan alfa defensinlerin rat splenositlerinden TH1 ve TH2 tip sitokinleri salgılattığı gösterilmiştir(11-12). Yine alfa defensinlerin kompleman aktivasyonunun klasik yolunu regüle ettiği iddia edilmiştir. Alfa defensinler aynı zamanda (TNF- α) ve interferon γ 'nın makrofaj bağlantılı salınımlarını da indüklemektedir (5). Aktif romatoid artrit ekleminde nötrofillerin baskınlığı ve nötrofillerin primer granüllerinden salınan baskın miktardaki alfa defensin varlığına ek olarak,

- Yapılan çalışmalarda nötrofillerin RA patogenezinde önemli rollerinin olduğu,
- Defensinlerin, TNF alfa düzeyleri ve pek çok sitokini arttırıcı etkileri,
- RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında alfa defensinlerin yüksek düzeyde olduğunun gösterilmesi,

bu peptitlerin inflamasyon ve immun cevap oluşumundaki rolleri de göz önüne alındığında RA'nın patogenetik mekanizmalarında ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ve radyolojik hasarlanmada etkin rolünün olup olmadığı sorusunu akla getirebilir.

Yukarıda bahsedilen veriler ışığında RA'lı hastalarda serum alfa defensin düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve radyolojik hasarlanma ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda bir diğer amacımız serum alfa defensin düzeyleri ile eitrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirmesini de yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit sıklıkla periferik sinovyal eklemlerde simetrik şekilde meydana gelen inflamasyonla karakterize, bazı hastalarda eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde inflamatuvar hücrelerin lokal olarak sinoviyuma invazyonu, sinoviyumda hiperplazi ve zaman içinde pannus oluşumu rol oynamaktadır. Sonrasında kıkırdak harabiyeti ve kemiğin destrüksiyonu, dolayısıyla deformiteler, eklem fonksiyon kaybı, yaşam kalitesinde azalma ve sakatlık gelişebilmektedir. Hastalığın seyri hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda hafif, bazı hastalarda ağır seyretmektedir. Ayrıca kimi hastalarda çoğunluğun aksine oligoartriküler seyir görülebilmektedir (2).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit (RA) prevalansı tüm dünyada çeşitli toplumlarda %0.5-1 arasında değişmektedir. Hastalığın Afrika kırsal kesiminde hiç görülmediği, bazı Amerika yerlilerinde ise daha yüksek gözlemlendiği bildirilmiştir. Kuzey Amerika Kızılderililerde %5 etkilenme söz konusudur (28). Yapılan bir çalışmada Türkiye’de RA prevalansı tüm populasyonda %0.49, kadınlarda %0.77 ve erkeklerde %0.15 olarak saptanmıştır(29). RA’da kadın/erkek oranı 2/1’dir(30). RA, kadınlarda doğurganlık çağında sık görülmeye başlar ve 45 yaşına kadar yaşla birlikte insidans artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır; erkeklerde de yaşla birlikte insidans artar(31).

2.3 ROMATOİD ARTRİTTE PATOGENEZ

RA ‘da patogeneze tam olarak aydınlatılamamıştır. Karmaşık mekanizmalar rol almaktadır. Pek çok immunolojik eleman bu mekanizmalarda görev almaktadır. En fazla kabul edilen görüş endojen proteinlerle çapraz reaksiyon görüşüdür (32,33,34).

Zeminde immuno genetik yatkınlığı olan insanlarda bilinmeyen bir antijen (self-antijen?) ile sinoviyadaki T hücrelerinin aktive olması olayın başlangıcı olarak kabul edilebilir. Antijen sunan hücreler (ASH) ; HLA –sınıf II moleküllerini eksprese eden hücrelerle etkileşime giren T hücrelerinde CD4 ekspresyonu oluşur (CD 4 T Hücresi). Bu olay RA ‘yı başlatan ve /veya geliştiren ana etmendir. Toll like reseptörlerin olaya

karışmasıyla pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ve çeşitli hücre aktivasyonları ortaya çıkar (32,33).

Otoimmün yanıt başladıktan sonra eklenen yeni antijenlerle T hücre yanıtı devam eder. Bu antijenlere örnek olarak Ig G, sitriline olmuş proteinler (CCP), tip 2 kollajen ve kırık antijen glikoprotein-39 (GP-39) gibi maddelerdir. Otoimmün yanıtın oluşmasıyla makrofajlar, T lenfositler ve sinovyal döşeyici epitel hücreleri aktive olur. RA lı hastaların eklemlerinde Th1 (helper) hücre birikimi vardır. Nitekim RA Th1 hücre kaynaklı bir hastalıktır. Th1 aktivitesiyle interferon gamma (IFN- gamma), IL-2, TNF alfa ve granülosit makrofaj koloni-stimüle eden faktör salınır. Bununla beraber sinovyal ve makrofaj aktivasyonu ile IL-6, TNF – alfa ve IL-1 beta salınır. Sinovyal döşeyici epitel hücreleri ; Tip A makrofaj benzeri ve Tip B fibroblast benzeri hücreler olmak üzere 2 ye ayrılır. Tip A hücreler sinovyal döşeyici hücrelerdeki hiperplaziden asıl sorumlu hücrelerdir. Otoimmün cevap sonucu artan sitokinler ile osteoklastlar aktive olur ve matriks metalloproteinazlar salınır. Bunun sonucunda kemik ve kartilaj yıkımı meydana gelir (32,33).

RA lı hastalarda IL -1 ve TNF alfa aracılığıyla eklem aralığında CD 4 T hücrelerinin göçünü hızlandıran adezyon molekülleri (E-selektin, P- selektin, ICAM-1, VCAM-1) aktive olur. Lökositlerin yapışması adezyon molekülleri yardımıyla gerçekleşir, sonrasında salınan kemokinler yardımıyla anjiyogenezis oluşur. Anjiyogenezisi sağlayan başlıca sitokinler vasküler endotelial growth faktör, makrofaj anjiyogenik faktör (MAF), IL-8, TNF alfa, PGE 1 ve PGE 2 dir. Makrofajlar da anjiyogenezisi hızlandırmada etkilidir. Sonrasında zamanla lenfosit infiltrasyonu yoğunlaşır, ödem artar. Hastalıkta CD4 T helper ile süpresör CD8 T helper oranında belirgin artış söz konusudur. Bu artış pro-inflamatuar sitokinler ile proinflamatuar sitokinler oranı için de geçerlidir(35).

RA da B hücreleri de rol almaktadır. Yukarıda anlatılan T hücre aktivasyonu zamanla B hücre aktivasyonuna ve otoantikör (Romatoid faktör) üretimine yol açar. Romatoid faktör (RF) IgG nin Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşur. Genelde IgM yapısında olmakla beraber diğer antikör yapılarına da sahip olabilir. RA da RF oluşturan B hücreleri özel bir alt gruptur, diğer B hücrelerinden farklı özelliklere sahiptir. Bu hücrelerde kappa/gama zincir oranında bir anomali olduğu ve olayı başlatan antijenin ancak bu özgül subgrupları uyurabileceği öne sürülmüştür(36).

IgG nin RA da nasıl antijenik özellik kazandığına dair bazı görüşler şunlardır:

- 1) RA'lı hastalarda IgG nin bağlantı bölgesinde bir yapısal anomali olabileceği, dolayısıyla bu defektin Fc reseptörlerinin B lenfositlerine bağlanma kapasitesini arttırabileceği iddia edilmiştir (37).
- 2) IgG nin glikozisasyonundaki defekt ile otoantijenite gelişmiş olabilir.
- 3) T süpresör hücre yetersizliği nedeniyle otoantikör gelişimi engellenemiyor olabilir (38).

B hücre hiperaktivitesinin olduğu birçok hastalıkta (RA, SLE, skleroderma, mikst konnektif doku hastalığı, sjögren sendromu, TBC, sfiliz, lepra, brusellozis, hepatit, sarkoidoz vb.) ve ileri yaşlarda RF pozitif olabilir(35). Sinovyumda immun komplekslerin oluşup kompleman seviyelerinin azalması artritte RF nin rol aldığını gösterir. İmmun kompleksler kompleman aktive ederek lokal inflamatuvar olayda rol alırlar. Ekstraartiküler bulguların immun kompleks depolanması ve sonrasında kompleman aktivitesi sonucu geliştiği görüşü vardır. İmmun komplekslerin kartilajın avasküler yüzeyel tabakalarında depolandıkları ve bu bölgenin pannus için kemotaktik olabileceği iddia edilmiştir. RA hastalarının kartilaj dokusunda çok daha fazla oranda immunglobulin saptanmıştır(39).

RA patogenezinde apoptozis azalmasının da etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca eklemlerde polimorfonükleer lökositler, prostoglandinler, lökotrienler, substans P artar.

Paretik taraf eklemlerinde inflamasyon olmaması RA patogenezinde sinir sistemin de etkili olabileceğini düşündürmüştür(40).

Fakat sonuç olarak RA patogenezi tam olarak netleşmiş değildir.

2.4 ALFA DEFENSİNLER:

İnsan immünolojik sistemi doğuştan bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık sistemi olmak üzere ikiye ayrılır (13). Doğuştan bağışıklık sistemi, edinsel bağışıklıktan farklı olarak daha önce karşılaşmadığı patojenlere karşı hızlı ve sürekli savunma temin eder (13,14). Doğuştan bağışıklık sisteminde mikroorganizmaların tanınması için gerekli reseptörler, diğer savunma öğeleri arasında iletişimi sağlayan yapılar ve patojeni etkisiz duruma getirmek için gerekli efektör moleküller mevcuttur (14). Doğuştan bağışıklık

sisteminin en önemli üyeleri anatomik ve fiziksel engeller, hücresel öğeler ve salgısal moleküllerdir (13-16).

Antimikrobiyal peptitler genlerimizle kodlanan doğal antibiyotikler olup bu sistemin önemli bileşenlerindendir(17). Bu peptitler geniş spektrumlu mikrobisidal aktivitesi olan küçük, katyonik, amfifilik, moleküler ağırlığı ≤ 5 kDa olan, 12-50 amino asit içeren moleküllerdir(18). Başlıca görevi antimikrobiyal aktivite olmakla beraber farklı işlevleri de bulunmaktadır (19,20). Bu proteinler antimikrobiyal etkilerini patojendeki spesifik membran proteinlerinin veya stres proteinlerinin sentezinin baskılanması, DNA sentezinin durdurulması, tek zincirli DNA'nın yıkılması, DNA ile etkileşim, hidrojen peroksit oluşumu, ökaryotik hücrelerde apoptozisi tetikleme veya bakteriyel hedeflerde otolizi tetikleme gibi farklı etki mekanizmaları olmakla beraber en sık ve en önemli antimikrobiyal aktivite mikroorganizmaların membranı ile etkileşip hücre içi dengeyi bozmak şeklindedir(20).

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptitler defensinlerdir(13,14). Defensinler β -tabakalı katlantı gösteren, moleküler ağırlıkları 3.5-6 kDa arasında olan ve altı sistein rezidüsünün oluşturduğu üç disülfid köprüsü içeren, katyonik, 30-40 amino asitten oluşan, arjininden zengin, moleküllerdir (15,16,18,20-23).

Defensinler sistein rezidülerine ve disülfid bağlarının yerleşimine göre alfa (α), beta (β) ve teta (θ) defensinler olmak üzere üç gruba ayrılırlar(14-16). Teta defensinler insanlarda saptanmamıştır(13).

Direk mikrobisidal etkisine ek olarak, monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve kazanılmış immün cevabı güçlendirirler(13,15,16).

α -defensinler:

İnsanlarda altı adet α -defensin alt grubu saptanmıştır. Bunların dördü nötrofillerden izole edilmiştir ve bu nedenle "human neutrophil peptid" olarak isimlendirilmişlerdir (HNP 1-4). Bu defensinler, insan nötrofillerindeki toplam proteinin %5-7'sini teşkil eder. En önemli görevleri fagosite edilen mikroorganizmaların oksijenden bağımsız yol ile öldürülmesidir. Nötrofil defensinleri, kemik iliğindeki nötrofil öncül hücrelerinde büyük pre-propeptitler olarak sentezlenir, bir dizi işlemten geçtikten sonra dolaşımdaki nötrofillerde biyoaktif moleküller olarak saklanırlar.

Human defensin (HD) veya enterik defensinler olarak adlandırılan iki α -defensin (HD 5 ve HD6) çoğunlukla ince barsaktaki Paneth hücrelerinde bulunmaktadır. Dolayısıyla α -defensinler genellikle mide ve kolonda bulunmazken, ileumda ve daha az miktarlarda duodenum ve jejunumda bulunmaktadır. Özellikle alfa defensin 1 ve 3 sitokin ve kemokin sentezini, ayrıca makrofaj gibi diğer immun elemanları indüklemeye gibi bir göreve sahiptir.

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

RA ekstrartiküler bulgular gösterse de RA'nın en belirgin özelliği el ve ayaklardaki küçük eklemlerde şişlik ve ağrıdır (poliartrit). Bununla beraber periferik eklemlerde sabah tutukluğu da sık yakınmalardandır. Bu sabah tutukluğu yarım saat ile bir saati geçer karakterdedir. %80 hastada RF (IgG molekülünün Fc bölgesine bağlı immunoglobulin) pozitifdir. Hastaların %20 sinde romatoid nodüller gözlenir. Romatoid nodüller RF pozitif hastalarda daha sıktır (41).

Bazı kaynaklarda hastalığın evreleri klinik tablonun süresine göre 3 evreye ayrılmıştır:

- 1) Erken evre (recent onset): 6 aydan fazla olmayan inflamasyon bulguları
- 2) Yerleşik evre (established): en az 6-12 ay arası. Geri dönüşümsüz eklem hasarı ve fonksiyon kaybı olabilir.
- 3) Terminal evre (end stage): Önemli eklem hasarı, ağır fonksiyon kaybı, ağır fonksiyon kaybı ve deformitelerin varlığına rağmen inflamasyon çok az veya yoktur(32).

Romatoid artrit başladıktan sonraki ilk 2-3 yıl için kullanılan dönemi erken romatoid artrit, 6-12 hafta arasındaki dönem ise çok erken RA olarak ifade eden kaynaklar da mevcuttur (42). Bir çok çalışma göstermiştir ki, RA tedavisine ne kadar erken başlanırsa hasta ve hekim memnuniyeti, remisyon oranları ve tedavi başarısı o kadar yüksektir. Erken tedavinin öneminin anlaşılması erken RA kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hastalık başlangıcından 3 ay-2yıl arasına ise fırsat penceresi denir (42). Bu dönemde hastalık süreci başlamıştır. İlaçlar kesildiğinde inflamasyon yeniden başlar ve hastalık kaldığı yerden devam eder. Diğer taraftan sinovitin hücre ve

sitokin yapısı geç fazdan farklılık gösterebilir ve bu noktada intensif tedavi kronisiteyi ve sonraki hastalık sürecinin geri dönmesini önleyebilir (42).

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. Eklem ağrısı yakınmalarına subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve depresyon gibi non spesifik bulgular eşlik edebilir. Proksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek sık ; omuz ve kalça eklemleri ise daha nadiren tutulmaktadır. Eklem ağrıları genelde sabah saatlerinde daha fazladır(31,43).

El: RA'da en sık tutulan eklemler; PIF eklemler, MKF eklemler ve el bileği eklemleridir (özellikle 2.3. parmak tutulumu sık). PIF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfalangeal (DIF) tutulumu çok nadirdir(44).

El bileği eklemlerinin radyolojik etkilenmesinin (eklem hasarı) ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığı gösterilmiştir (44,45).

Elin ekstensör kısmında romatoid nodül oluşabilir. RA da tenosinovit gelişimi sıklıdır. Tenosinovitlere bağılı parmak deformiteleri görülebilir. Çeşitli tendon rüptürleri ve eklem subluksasyonları da görülebilir.

Romatoid artritli hastalarda sık görülen el deformiteleri: Proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ; DIFeklemlerinin kompanse edici fleksiyonu ile beraber PIF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi); PIF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DIF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi), Birinci interfalangeal eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklemının fleksiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı(44,45).

Dirsek RA'da oldukça sık tutulan eklemlerdendir. Dirsek tutulumu ağrı, şişilik ve dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesi ile bulgu vermeye başlar. Dirsek supinasyon kaybı radius başının tutulumuna işaret eder(46). Dirsek ekstansiyon yüzü romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir(47).

Omuz: Omuz tutulumu RF pozitif olanlarda ve yaşlı hastalarda daha sık olduğu gözlenmektedir. Omuz ekleminde subakromial bölgede, akromioklaviküler ve glenohumeral eklemlerde, ve daha az olarak sternoklaviküler ekleminde tutulum görülür. Tüm yönlerde EHA kısıtlılığı gözlenir.

Aksiyel tutulum: RA'nın normal seyrinde lomber, torakal, sakroiliak tutulum beklenen bir durum değildir. Fakat RA'lı bazı hastalarda servikal tutulum gözlenebilmektedir. Bu hastalarda hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı gözlenen bulgu ve semptomlardır. Servikal bölgede en sık tutulan kısım oksipitoatlantoaksiyal bileşkedir. Bu bileşkenin tutulma sebebi bu eklemin sinoviyal bir eklem olmasıdır. Eklem hasarına bağlı olarak gelişen atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki mesafenin 3 mm'i geçmesidir. Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Semptom veren hastalarda ise spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, parestezi, güçsüzlük, hissizlik, duyuda bozulma, senkop, mesane kontrol kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir(46).

Kalça eklemi tutulumu erken dönemlerden ziyade geç dönemlerde görülen nadir bir tutulum tipidir. Hastada eklem hareketi esnasında veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan ağrı ve yürüme güçlüğü oluşur. Ayrıca bazı hastalarda trokanter majorda bursit görülebilir(46).

Diz : Hastalarda erken dönemden itibaren sık tutulabilen bir eklemdir. Bazen diz tutulumuna EHA kısıtlılığı, diz ekstansör kas zayıflığı- atrofisi ve / veya baker kisti eşlik edebilmektedir

Ayak bileği: Ayak ve ayak bileği eklemleri sık tutulan eklemlerdendir. %10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde görülür. Ayak ve ayak bileği tutulumu yürüyüşte değişikliğe yol açabilir. Ayakta oluşabilen çeşitli deformiteler ayrıca pes planus(45), halluks valgus, tarsal tünel sendromudur (47).

Eklem dışı tutulum:

RA hastalarında en sık görülen cilt bulgusu olarak palmar eritemi görmekteyiz. Diğer bir cilt bulgusu da romatoid nodüllerdir. Romatoid nodüller daha çok RF pozitifliği olan hastalarda gözlenir ve şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuş. Romatoid nodüller daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde,

iskial, özellikle dirseklerde ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşıl tendonu üzerinde gözlenir. İç organlarda en sık akciğerlerde gözlenir. Ayrıca kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde nodüller görülebilir(48).

Kaslarda atrofi ve güçsüzlük sık görülen ekstra-artiküler bulgulardandır. Kas atrofisi ortaya çıkabilir ve çoğunlukla artrit çevresindeki kas yapılarında daha belirgindir, en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepte görülür. Tedavide kullanılan steroide bağlı olarak da kas atrofisi olabilir(47).

Romatoid artrit diğer bir eklem dışı bulgusu romatoid vaskülitir. Açıklanamayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı gözlenir. Çoğunlukla ağır seyirli, uzun süredir devam eden, subkutan nodülleri olan, yüksek titre RF pozitifliği bulunan hastalarda ortaya çıkmakla birlikte erkek cinsiyette daha çok gözlenir (47). Romatoid vaskülitin en agresif formunda, polinöropati ve mononöritis multipleks, deri ülserasyonu ve nekrozuna, parmak uçlarında gangrene ve visserada enfarkta kadar ilerleyen bir seyir gözlenir(49).

RA'nın en sık akciğer bulgusu plevral effüzyondur. Bu durum çoğunlukla asemptomatik olup bazen yan ağrısı ve ateş ile seyredebilir. Sıvı çoğunlukla eksüdatif karakterde olup, glukoz konsantrasyonu düşüktür (47). Romatoid artrit hastalarında görülebilen interstisiyel akciğer tutulumu uzun süreli aktif hastalığı, seropozitif romatoid artriti olan ve sigara içen kişilerde daha sık gözlenmektedir. Çoğunlukla her iki akciğer alt loblarında saptanır. Pulmoner nodüllergenellikle asemptomatik seyreder. Nodüller tek başına ya da küme şeklinde saptanabilir. Pnömokonyozlu hastalarda ortaya çıktığında diffuz nodüler fibrotik bir durum olan Caplan sendromu meydana gelebilir. Bazen de kaviteleşerek plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilir. RA ayrıca pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çeşitli solunum sistemi bulgularına da yol açabilir (47).

Romatoid artrit semptomatik kalp tutulumu nadirdir. RA da hücrel ve humoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak inflamasyon iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır(50). Ayrıca asemptomatik perikardit sık görülmektedir. Perikard sıvısında düşük glukoz düzeyi vardır ve bu sıvı sıklıkla plevral efüzyon ile birlikte(49).

En sık nörolojik tutulum tuzak nöropati şeklinde karşımıza çıkar. Bununla beraber tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati, hafif distal simetrik nöropati şeklinde periferik nöropatiler oluşabilmektedir(51).

RA ya bağlı böbrek tutulumu sık değildir. Bununla beraber uzun süreli ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA amiloidoz ve proteinüri gelişmektedir. RA amiloidozunda sinoviyal tutulum olmaması tipiktir (47).

Ayrıca RA'da anemi sık gözlenmektedir. Kronik hastalık anemisi olabileceği gibi NSAİİ ve diğer ilaçlara bağlı gizli GİS kanaması, folik asit eksikliği veya kemik iliği süpresyonuna bağlı anemi de görülebilmektedir(52).

En sık görülen göz lezyonu keratokonjunktivitis sikkadır. Antimalaryaller (klorokin, hidroksiklorokin) kullanımına bağlı keratopati ve retinopati ; steroid kullanımına bağlı ise katarakt ve glokom gelişebileceği gibi RA nın kendisine bağlı gelişen episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerit diğer sık görülen göz bulgularıdır(47).

Romatoid artrite osteoporoz da sıkça eşlik etmektedir. Hastalığın kendisi (özellikle yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili) osteoporoza yol açabileceği gibi özellikle steroid olmak üzere kullanılan ilaç tedavisi de osteoporozla ilişkilidir. RA daki osteoporoz inflamasyon ve immobilizasyonla ilişkilendirilmiştir(49).

2.6 LABORATUVAR BULGULARI

Hematolojik bulgular; anemi RA ya sıklıkla eşlik edebilir. Kronik hastalık anemisi olabileceği gibi NSAİİ ve diğer ilaçlara bağlı gizli GİS kanaması, folik asit eksikliği veya kemik iliği süpresyonuna bağlı anemi de görülebilmektedir. RA nın aktif dönemlerinde normokrom normositer anemi ve trombositoz sıkça gözlenebilmektedir. Aneminin etkin olmayan eritropoezden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bazen hafif bir lökositoz bulunabilmekle beraber genellikle beyaz küre düzeyleri normaldir. Şiddetli sistemik hastalıkta eozinofili gözlenebilmektedir. Steroid kullanımına bağlı lökositoz ; bazı DMARD lara bağlı lökopeni oluşabileceği unutulmamalıdır(49).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı; RA da inflamasyon ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olup, tanıda ve tedavi takibinde sıkça kullanılan bir parametredir. İnflamasyonla birlikte eritrositlerin sedimente olma hız değişimine dayanan dolaylı bir inflamasyon göstergesidir. ESH nin inflamasyondaki artma ve düşmelere yanıtı CRP den daha

yavaştır. Hastalık aktivitesi göstergesi olan DAS 28 (Disease Activity Score- 28) skorunda CRP veya ESH kullanılır. Üst sınırın değeri yaklaşık olarak erkeklerde yaşı yarısı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısı kadar olan ESH değerleri olarak kabul edilir (53). ESH'nın RA aktivitesindeki değişime oldukça duyarlıdır (47).

C- reaktif Protein: RA da hastalıktaki inflamasyon ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tanıda ve tedavi takibinde sıkça kullanılır. İnflamasyonla birlikte hızlıca artmaya başlaması, inflamasyonun bitmesiyle hızlıca artması nedeniyle en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. Çeşitli laboratuvarlar farklı üst sınır değerlerini kullanmakla beraber sık kullanılan üst sınır değeri 0.5 ng/dl dir(47).

RF; RA nın tanı kriterleri içinde olan bir laboratuvar parametresidir. Ig G'nin Fc kısmına karşı oluşmuş Ig M yapısında olan bir otoantikordur. Tanıda sık kullanılmaktadır. RA ya spesifitesi yüksek değildir. İnflamatuvar ve enfeksiyöz diğer hastalıklarda veya yaşlılıkta yüksek saptanabilmektedir. İleri yaşta %10-30 pozitiflik bildirilmiştir(54). RF sensitivitesi %69, spesifitesi %85 dir(55). Normal değeri aralığı genellikle <20 IU/ml'dir (56).

Anti-CCP (Anti siklik sitröline peptid) Antikor; Anti-CCP nin sensitivitesinin %68-75, spesifitesinin %98, olduğu bilinmektedir (57). Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitröline proteinlere karşı oluşmuş antikorlardır. Anti-CCP pozitifliğinin ağır hastalık seyri ile ilişkisi saptanmıştır (58,59). Yapılan bir çalışmada 2 yıllık takiplerde anti-CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak hesaplanmıştır(60).

Sinovyal Sıvı Analizi; Sinovyal sıvı miktarı aktif artritli eklemlerde artmış bulunur. Eksuda karakterinde olup açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük saptanır. Lökosit sayısı mm³'te 5000-50000 arasındadır ve nötrofil hakimiyeti vardır. Müsin pıhtı testi bozuktur. Genellikle glukoz düzeyi serum glukoz düzeyinden düşüktür(61).

Anti-Modifiye Sitröline Vimentin (anti-MCV); Spesifitesi %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25, ilerlemiş RA'da da % 47 olarak rapor edilmiştir. Anti-Sa antikor olarak da bilinmektedir. Sitröline proteinlere karşı oluşan otoantikor ailesinden bir otoantikordur(62).

2.7. RADYOLOJİK BULGULAR

RA'nın tanı ve tedavisinde görüntüleme yöntemleri büyük rol oynamaktadır. Erken DMARD tedavisinin öneminin anlaşılması erken tanıda yeni teknik görüntüleme yöntemlerinden faydalanmayı gerekli kılmıştır. Ayrıca görüntüleme yöntemleri tedavi yanıtını izlemekte objektif bir veri sunmaktadır. Görüntüleme yöntemi olarak RA hastalarında hala ilk olarak konvansiyonel grafi kullanılsa da erken dönemde erozyon ve yumuşak doku değerlendirmelerindeki avantajları nedeniyle iğeri görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sıklıkla artmaktadır. Örneğin USG tecrübeli kişiler tarafından yapıldığı takdirde eklem ve yumuşak doku değerlendirmesinde, erken tanıda, eklem aspirasyonu ve ilaç enjeksiyonlarında oldukça iyi bir yardımcıdır. Her açıdan kemik ve eklemi değerlendirmesi BT'nin avantajı iken iyonize radyasyon içermemesi, kemik ve eklemle beraber yumuşak dokuyu da mükemmel biçimde yansıtması MR'ı son zamanlarda daha sık kullanılan bir yöntem haline getirip özellikle erken dönemde önemli fayda sağlamaktadır(41).

Genel Görüntüleme Özelliklerine Yaklaşım: Forrester ve Brown(63) RA'nın görüntüleme yöntemlerinde geniş ve sistematik bir yaklaşım geliştirmişler:

Dizilim

Kemik mineralizasyonu

Kıkırdak ve eklem aralığı

Dağılım

Yumuşak dokular

A.Dizilim: kemik dizilimindeki değişiklikler RA'da en sık el bileği, elde, ayakta, kraniyo-servikalde olmak üzere yaygındır. Bu değişiklikleri daha net saptamak için grafiğin iki yönlü çekilmesi, servikal bölge grafiğinin fleksiyon pozisyonunda çekilip incelemek gerektir (41).

B. Kemik mineralizasyonu : RA dışındaki artropatilerde genelde normal saptanırken RA da periartiküler osteoporoz saptanır (41).

C. Kıkırdak ve eklem aralığı: Kıkırdak incilmesi RA da gözlenebilmektedir (41). Grafilerde eklem aralığında daralma olarak saptanmaktadır. Osteoartritten farklı olarak bu daralma lokal değil de tüm eklem boyuncadır. Eklem aralığı daralmasına zamanla erozyonlar da eşlik etmeye başlar. Bu erozyonlar RA nın şiddeti hakkında fikir sahibi olmak adına önem arz etmektedir. Bu erozyonlar en sık kıkırdağın en zayıf olduğu sinovyumla kıkırdağın birleşim yerlerinde ; “çıplak alan” adı verilen bölgelerde gözlenir. Bu bölgedeki erozyonlara marjinal erozyonlar denir.

D. Dağılım: Artritin dağılımı tanı açısından önemlidir. Artrit yapan hastalıkların kendi karakteristik dağılımı olduğu gibi RA nın da özellikle el ve ayaklarda simetrik ve poliartriküler bir dağılımı mevcuttur. Bununla beraber bazı RA hastalarında nadiren bu dağılımın dışında dağılımlar da gözlenebilmektedir.

E.Yumuşak doku değişimleri: Direk grafilerde periartiküler yumuşak doku ödemi, efüzyon, sinovyal proliferasyon gibi bulgular bazen gözlenebilmektedir. Fakat özellikle erken dönemde saptanması yüksek önem arzeden bu değişiklikler MR ve USG de daha iyi saptanmaktadır.

Konvansiyonel Grafilere: Uzun zamandan beri kullanılan ucuz, kolay uygulanabilen, her yerde bulunabilen bir yöntemdir. Günümüzde klinik pratikte bir çok hastada grafi dışında görüntüleme yöntemine başvurulmamaktadır. Hastalığın takibinde ve tedavi yanıtını izlemekte sıkça konvansiyonel grafilere başvurulur(41). Konvansiyonel grafilerde saptanan RA bulguları şunlardır:

1. Yumuşak doku şişliği, en sık PİF eklemlerinde ve ulnanın stiloid çıkıntısında saptanır. Eklem çevresindeki dokulardaki ödem ve çevre tendon demetleri içinde sinoviyal sıvının birikmesi ile karakterizedir.

2. Periartiküler osteopeni, ağrıya sekonder gelişen immobilizasyona bağlı oluşmaktadır. Erken dönemde tek radyografik bulgu olabilmektedir.

3. Eklem aralığında daralma, eklem kıkırdağının kaybolmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

4. Erozyonlar, genelde eklem kenarında oluşmaya başlar. Hastalığın ilk yılında, hastaların %15-30'unda erozyonlar en sık, MKF eklemler, PİF eklemler ve karpal kemikler seviyesinde radyografik olarak saptanmaktadır. İki yıldan uzun geçmişi olan hastalarda erozyonların görülme sıklığı %90'lara ulaşmaktadır (64).

5. Geç dönem bulguları: Geç dönemde subluksasyon, luksasyon, deformiteler ankiloz gözlenebilmektedir(49).

2.8 TANI

Romatoid artrit tanısı için patognomonik muayene bulgusu veya laboratuvar testi yoktur, fakat tanıda laboratuvar ve muayene bulguları önemli rol oynar. Hastanın kliniğine göre tanı konur. Çalışmalarda 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri ve 1987 ACR RA sınıflama kriterleri kullanılmaktadır (65). Erişkin bir hastada, el ve ayak eklemlerinde simetrik artrit ve sabah tutukluğu varlığı özellikle RF ve/veya Anti CCP pozitifliğinde RA tanısı kuvvetle düşünülmelidir(45).

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 grafiğinde 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 iki zorunlu kriter	1-En az bir eklemden klinik olarak aktif sinovit bulguları 2-Sinoviti açıklayan başka hastalığın olmaması	
1-Eklemler tutulumu (0-5)	1 büyük eklem 2-10 arası büyük eklem 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil) 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil) >10 eklem (en az bir küçük eklem)	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

Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatizma Birliği 2010 romatoid artrit sınıflama kriterlerinin tanılma değerini 1987 ACR romatoid artrit sınıflama kriterleri ile karşılaştırarak inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde 1987 kriterlerine göre,

2010 kriterlerinin duyarlılığının daha yüksek, özgüllüğünün daha düşük olduğu öne sürülmüştür, sonuç olarak; 2010 ACR/EULAR RA kriterlerinin tanı oranının daha iyi, duyarlılığının daha yüksek olduğu, özgüllüğünün ise 1987 kriterlerinden daha düşük olduğundan, 1987 kriterlerinin yerine kullanılamayacağı görüşüne varılmıştır(66).

Ayırıcı tanı :

RA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar:

Enfeksiyöz artritler

Kristal artritler (Gut, psödogut)

Eroziv inflamatuvar osteoartrit

Reiter's sendromu

Sarkoid artrit

Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu)

Andiferansiye poliartrit

Psöriyatik artrit

Fibromiyalji ve hipermobilité sendromu

Enteropatik artritler

Sistemik lupus eritematoz

Polimiyozit / dermatomiyozit

Skleroderma

Polimiyalji romatika

2.9 TEDAVİ

RA da tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Çünkü erken tedavinin hastalık kontrolü, eklem dejenerasyonu ve erken remisyonda önemli rolü vardır. RA hastadan hastaya veya aynı hastanın farklı dönemlerinde farklı seyir ve prognoz göstermektedir. Dolayısıyla tedavi her hasta için özel düzenlenmelidir ve tedavi düzenlenirken hastalığın aktifliği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide ilk basamak hasta eğitimidir. Ayrıca tedavi farmakolojik ve non- farmakolojik tedavileri içermelidir(32).

Non-farmakolojik tedavi:

Fizik tedavi modaliteleri

Egzersiz

İş- uğraşı tedavisi

Balneoterapi(en az 3 aydan beridir inaktif evrede olan hastalar(67))

Splintleme – atelleme

Non- farmakolojik tedaviler kas gücünü ve becerilerini korumak veya yeniden kazandırmak, deformiteleri önlemek, farmakolojik tedaviye destek olmayı amaçlamaktadır.

Akut evrede atel, spint soğuk uygulama ve istirahat ağrıyı ve deformite gelişimini engeller. Ayrıca hafif- pasif EHA (eklem hareket açıklığı) egzersizleri uygulanır (günde 2 kez 2-4 tekrar).

Subakut evrede geceleri splint uygulama, yüzeyel ısıtıcılar, aktif –yardımlı egzersizler, su içi egzersizler ve adaptif yardımcı cihazlar önerilir.

Kronik evrede aktif artrit olmadığı dönemlerde hafif germe egzersizleri ile kontraktürleri açma, egzersizden önce yüzeyel ve derin ısıtıcı kullanmak, analjezik akımlar, aerobik egzersizler önerilir(32).

Cerrahi tedavi: Eklem rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı, yumuşak doku gevşetme operasyonu, tendon transferi, artroplastiler, romatoid nodül eksizyonu gibi cerrahi müdahaleler gerekli durumlarda tedavinin bir parçası olmalıdır(32).

Farmakolojik tedavi:

1. Semptomatik ilaçlar

- a. Non steroidal anti inflamatuvar(NSAİİ) ilaçlar
- b. Kortikosteroidler

2. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)

- a. Konvansiyonel DMARD'lar
- b. Biyolojik ilaçlar
 - i. Anti-TNF ajanlar
 - ii. Diğer biyolojik ajanlar

1a.NSAİ:Analjezik ve anti-inflamatuvar özelliği olmasına rağmen hastalığı modifiye etme veya eklem hasarını önleme özelliği yoktur. Bu yüzden tek başına kullanılmamalıdır(68). NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1, COX-2) inhibisyonu yaparak etki etmektedir (69). DMARD'ların etkisinin geç başlaması sebebiyle DMARD'ların etkisi başlayıncaya kadar beraberinde NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidler verilmelidir. En sık kullanılan klasik NSAİ ilaçlar naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin; COX-2 selektif NSAİ'lar etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik NSAİ'lar refokoksib, selekoksib'dir. NSAİ ilaç kullanımında yan etki en sık gastrointestinal sistemde görülür(70). COX-2 selektif inhibitörlerinin ciddi gastrointestinal yan etkileri klasik NSAİ ilaçlara göre daha az gözlenir.

1b. Kortikosteroidler: DMARD 'ların etkisi başlayıncaya semptomları rahatlatmak için "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır.Vaskülit, cilt ülserleri,

mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır(71).

Lokal enjeksiyonlar az sayıdaki eklem tutulumunda düşünülmelidir. 3 aydan önce enjeksiyon tekrarlanmamalıdır. Gebelikte kortikosteroid kullanılabilir. Özellikle prednizon tercih edilmelidir. Emzirmede 20 mg dan düşük dozlar uygulanabilir(71).

2a. Hastalık modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD): DMARD tedavisinin kortikosteroidler ve NSAİİ lerin aksine eklem hasarını önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma özelliği vardır(72). RA şüphesi varlığında mümkün olan en kısa süre içerisinde tanı konulmalı ve DMARD tedavisi başlanması prognoz ve seyir açısından önemlidir.

Antimalaryaller: Klorokin hidroklorokine göre yan etkileri daha fazladır. Antimalaryallerin radyolojik hasarı yavaşlattığı gösterilememiştir. Monoterapi olarak düşük etkinliğe sahip olduğu için hafif seyirli hastalar dışındaki hastalarda diğer DMARD larla kombinasyonu önerilmektedir(73,74).

Sulfasalazin: İlk olarak inflamatuvar barsak hastalığında kullanılan ilacın sonradan romatizmal eklem hastalıklarında da etkili olduğu fark edilince RA da da kullanılmıştır. Radyolojik hasarlanmayı azalttığı gösterilen bu ilaç daha çok hafif ve orta seyirli hastalarda kullanılmaktadır. Oral kullanılan bu ilaç günlük 500 mg doz ile başlanıp haftalık doz artırımlarıyla sıklıkla günlük 2000 mg dozunda devam edilir. İyi tolere edilen bu ilacın sık yan etkileri : GİS yan etkileri, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, spermatogenesiste azalmadır. Hepatik ve hematolojik takip gereklidir(73,74).

Metotreksat (Mtx): RA da en sık kullanılan ilaçtır. Tedavide altın standart olmakla beraber bazen monoterapi bazen de diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. Folik asitin yapısal bir analogu olan Mtx, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Ayrıca adezyon moleküllerinin ekspresyonunu suprese ettiği, apoptozu indüklediği, Th1 yolunu kısıtlarken Th2 yolunu arttırdığı, immünglobülin üretimini azalttığı, COX ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ettiği saptanmıştır(75).

Mtx teratojenik bir ilaç olduğundan kullanan kadınlarda gebelik riskine karşı etkin kontrasepsiyon önerilmelidir. Mtx kullanan hastalarda folat tedavisi de eklemek yan etkileri belirgin azaltır. Genelde 7,5-15 mg/ hafta ile başlanıp gereğinde kademeli olarak 25-30 mg' a kadar arttırılabilir. Mtx'in etkisi yaklaşık 2 ay sonra başlar. Diğer DMARD'lara göre etkinlik ve toksisite oranı daha iyidir(76).

Mtx in yan etkileri olarak karaciğertoksisitesi, alopesi, mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkileri gözlenebilir. 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'in etkinliğini minimal azaltmaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde persistan yüksekliklerde Mtx kesilmeli, buna rağmen yükseklik devam ederse karaciğer biyopsisinin yapılması düşünülmelidir(77).

Leflunamid:RA tedavisindeki önemli ilaçlardan biri olan leflunamid primidin sentezindeki orotik asit dehidrogenazı inhibe ederek etki eder. Yaygın kullanım dozu ağızdan günde 10 – 20 mg dır. İlk 3 gün 100 mg yükleme dozu uygulayanlar da vardır. Toksisite durumlarında günlük 20 mg yerine 10 mg tercih edilebilmektedir. Kontrendikasyonları gebelik, alkolizm, aktif karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliğidir. Leflunamid kullananlara rutin transaminaz takibi yaptırılmalıdır. Teratojenik olan leflunamidin diğer yan etkileri diare, gastrointestinal yan etkiler, allerjik reaksiyonlar ve kilo kaybıdır. MTX ile kombine edilebilir, fakat bu kombinasyon yan etkilerde belirgin artışa yol açmaktadır(73,78).

Teratojenik etkisi sebebiyle gebelikte ve gebe kalma planı olanlarda tercih edilmemelidirler. 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(79).

Diğer ilaçlar: Altın tuzları,siklosporin, D- penisilamin, azatiopirin RA da nadiren kullanılan ilaçlardır fakat yan etkilerinin sıklığı ve çokluğu nedeniyle kullanımı azalmıştır. Nadir kullanılan bir diğer ilaç olan siklosporin T hücre proliferasyonu ve IL-

2 üretimini azaltarak etki eder. Siklosporinin semptomlar ve radyografik hasarlanmaya faydalı etkisi gösterilmiştir. Minosiklin ve doksisisiklin RA da onaylı değildir fakat semptom ve bulgular üzerinde faydası gösterilmiştir(73).

2.b. Biyolojik ajanlar :

2.b.i. Tümör nekroz faktör(TNF) α inhibitörleri:Bu ilaçlar RA daki inflamasyonda önemli rol oynayan TNF yi inhibe ederek etki ederler. RA da onay alan infliksimab (şimerik monoklonal antikor), golimumab (insan monoklonal antikor), etanercept (solubl reseptör füzyon proteini), certolizumab (İnsan monoklonal antikor) ve adalimumab (insan monoklonal antikor); semptom bulgu ve radyografik hasar üzerine etkili olduğu ispatlanmış anti-tnf ajanlardır (73,78).

Nötralizan antikor gelişimini önlemek amacıyla beraberinde MTX eklenmesi önerilmektedir. Anti TNF α ajanların malinite ve lenfoproliferatif hastalıkların riskini arttırdığından bahsedilmektedir. İlaça bağlı lupus, demiyelizan hastalıklar ve kalp yetmezliği diğer nadir yan etkilerdendir. Anti TNF ler RA tedavisinde yüksek ve DMARD lara göre daha hızlı etkiye sahiptir (78,80). Yapılan bir çalışmada düşük doz steroid le infliksimab kombine edilmesi infliksimabın etkisine belirgin katkı sunduğu gözlenmiştir (80). Certolizumab da yakın zamanda RA için onay almış bir insan monoklonal antikorudur. Hem membranöz hem de solubl TNF alfa'yı nötralize eder. Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak (adalimumab, infliximab, golimumab) Fc parçası içermez. Bu özelliğinden dolayı kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücrel sitotoksikite veya apoptozise yol açmaz. Crohn ve RA tedavisinde FDA onayı almıştır.

2b.ii. Diğer biyolojik ajanlar:

Abatacept:Solubl, füzyon proteini olup insan CTLA4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelir. Abatacept CTLA4 gibi antijen-sunan hücrenin (APC) üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanır. Böylece T hücreleri üzerinde yer alan CD28'in kostimulasyonu önlenmiş olur. Abatacept böylelikle CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yoluyla aktive

edilen T hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatmış olur. İV doz kiloya göre belirlenir.<60 kg ise 500 mg, 60-100 kg ise 750 mg,>100 kg ise 1000 mg 0,2,4. haftalarda ve takip eden her 4 haftada bir İV uygulanır. SC uygulamada; tek başına haftada bir 125 mg veya İV yükleme dozundan sonraki 24 saat içinde 125 mg SC, sonrasında yine haftada bir 125 mg SC şeklinde uygulanır(81).

Rituksimab: Rituksimab B hücrelerini deplase eder. 1000 mg dozluk infüzyon 2 hafta sonra tekrarlanır.Hastalık aktivite ölçümlerinde yükselme olursa aynı uygulama tekrar gerekebilir. Rituksimab genelde hafif ve orta infüzyon reaksiyonları dışında iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Fakat uzun dönem yan etkileri halen bilinmemektedir(80,82).

Anakinra: İnsan rekombinant anti IL -1 reseptör antagonistidir. RA da FDA onayı almıştır. Klinik çalışmalarda anti TNF lere göre daha az etkili bulunmuştur. 100 mg/gün subkutan eneksiyon şeklinde uygulanır. Tedaviye dirençli hastalarda ve konjestif kalp yetmezliği ve multiple sklerozis gibi anti TNF kontrendikasyonu durumlarında alternatif tedavi seçeneği olabilir(73,80).

Tosilizumab: anti IL -6 reseptör antikorudur. RA da semptom ve yapısal hasarı geciktirme üzerine üzerine etkili bulunmuştur(73).

Tofacitinib: Selektif JAK (“Janus Kinase”) inhibitörüdür. (1-2-3-tirosin kinaz) Tavsiye edilen pozoloji, günde iki kez uygulanan 5 mg’dır. Bazı hastalar, klinik yanıtı bağlı olarak, dozun günde iki kez 10 mg.’a artırılmasından fayda görebilir(83).

ACR 2015 Tedavi Önerileri:

Erken RA da:

- Daha önce DMARD kullanmamış, düşük, orta, ileri hastalık aktivitesine sahip hastalara; DMARD mono terapisi
- Orta, yüksek hastalık aktivitesi olanlarda; mümkün olan en düşük doz ve kısa süreli glukokortikoid tedavi
- DMARD monoterapisine rağmen orta, yüksek hastalık aktivitesi varsa kombine DMARD veya anti- TNF (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya non TNF inh (TNF inhibitörü olmayan) biyolojik (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek)
- Bu hastalar atak yaşarlarsa veya hastalık orta yüksek düzeyde kalırsa; ataklarda: kısa dönem glukokortikoid tedavi, hala orta yüksek aktivite varsa: rejime ek düşük doz glukokortikoid tedavi önerilir.

Yerleşik RA da:

- Daha önce DMARD kullanmamış düşük, orta, ileri hastalık aktivitesi olanlarda; DMARD monoterapisine (genellikle MTX) önerilir.
- DMARD monoterapisine rağmen orta, yüksek hastalık aktivitesi varsa kombine DMARD veya anti- TNF (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya NON TNF İNH ajan (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya tofacitinib (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) kullanımı önerilir.
- Bu hastalar atak yaşarlarsa veya hastalık orta yüksek düzeyde kalırsa; ataklarda kısa dönem glukokortikoid tedavi, hala orta yüksek aktivite varsa: rejime ek düşük doz glukokortikoid tedavi eklenebilir.
- Bir anti-TNF ajan başarısızsa; non TNF inh biyolojik (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya başka bir anti TNF (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) inh kullanılabilir.
- Çoğul anti-TNF ajan başarısızsa; non TNF inh ajan (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya tofacitinib (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) önerilebilir.

- Non TNF biyolojik başarısızlığında başka bir non TNF inhajana (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) geçiş önerilir.
- Bir anti TNF ve non TNF inh biyolojik başarısızlığında başka bir non TNF inh ajan (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya tofacitinib (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) tedavisine geçiş önerilir.
- Birçok non-TNF biyolojik başarısızlığında tofacitinib önerilebilir (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) veya bir anti TNF ajana geçiş düşünülebilir. (MTX ile kombine ederek ve etmeyerek) (daha önce kullanmamışsa)

Yüksek riskli ve komplike hastalarda:

- Tedavi edilmiş ya da edilmemiş non melanom cild kanseri varsa non TNF inh, anti TNF'ye tercih edilmeli.
- Tedavi edilmiş ya da edilmemiş melanoma varsa anti TNF, tofacitinib'e tercih edilmeli
- Tedavi edilmiş lenfoproliferatif hastalık varsa kombine DMARD anti TNF'ye, bir non TNF biyolojik (Abatacept, tocilizumab, en fazla da RTX) anti TNF'ye tercih edilmeli
- Antiviral tedavi alan aktif hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar tüm seçenekleri kullanabilir
- NYHA(New york Kalp Derneği) sınıflamasına göre grade 3 veya 4 kalp yetmezliği olanlar veya anti TNF tedavi altında bu açıdan kötüleşenler; kombine DMARD veya non TNF inh biyolojik veya tofacitinib kullanmalılar
- Ciddi enfeksiyon öyküsü olanlar kombine DMARD > anti TNF; Abatacept > anti TNF
- Herpes zoster aşısı 50 yaş üstünde hastalarda tedaviye başlamadan yapılmalı (85).

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi: Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri DAS28 skorudur. $DAS28 = (0,56 \times HES^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[ESH]) + (0,014 \times HGD[VAS - mm])$ formülü ile hesaplanmaktadır.(HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı HGD: Hasta global değerlendirme, VAS: vizüel ağrı skoru). DAS 28 skorlamasında 28 periferik eklem (her 2 omuz, her 2 dirsek, her 2 el bileği, her 2 el MKF ve PIF eklemleri, her 2 diz eklemi) kullanılır. Elde edilen sonuçla remisyon <2.6, hafif hastalık aktivitesi 2.6-3.2, orta derece hastalık aktivitesi 3.2 -5.1, yüksek hastalık aktivitesi >5.1 olarak kabul edilir (86).

ACR remisyon kriterlerine göre hastanın remisyonda kabul edilmesi için hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, CRP (mg/dl) düzeyi ve hasta global değerlendirme düzeylerinin 1 veya daha düşük düzeyde olması veya basitleştirilmiş DAS skorunun 3.3 veya daha düşük düzeyde olması gerekmektedir (85).

SDAI (basitleştirilmiş hastalık aktivitesi indeksi), 28 hassas ve şiş eklem sayısı, hekim ve hastanın global hastalık aktivitesini VAS ile ve CRP değerlendirmesini içeren 5 değişkenin toplamı ile elde edilir. Hastalık aktivitesindeki değişiklikleri saptamada güvenilirliğinin iyi olduğu tespit edilmiştir. CDAI (klinik hastalık aktivitesi indeksi), akut faz reaktanları olmaksızın sadece hastalık aktivite indeksini içeren daha yeni bir hastalık aktivite değerlendirme yöntemi olup hesaplanmasında ek araçlar gerektirmez, bütünüyle basit bir toplam skordur ve RA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede DAS28 ile iyi bir korelasyongöstermektedir.CDAI'de SDAI gibi başlangıçta klinik pratikte kullanılmak için geliştirilmiş olup, günümüzde klinik çalışmalarda kullanımı güvenilir ve geçerli hale gelmiştir (87,88).

Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ = Health Assessment Questionnaire) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite : Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (89).

Olguların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçeklerden biri de Nottingham Sağlık Profilidir (Nottingham Health Profile, NHP). Nottingham Sağlık Profili; hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemleri değerlendiren 6 alt bölümden oluşmaktadır: 1- Enerji düzeyi (3 alt parametre) 2- Ağrı (8 alt parametre) 3- Fiziksel aktivite (8 alt parametre) 4- Uyku (5 alt parametre) 5- Emosyonel reaksiyonlar (9 alt parametre) 6- Sosyal izolasyon (5 alt parametre) Anket toplam 38 sorudan oluşur. Sorular evet/hayır şeklinde cevaplandırılır.. Belirli alanlara verilen pozitif cevapların belirlenmiş puanlama cetveli vardır ve bu puanların toplamı şiddeti değerlendirir. Alt kategorilerin toplamı bir profil olarak verilebilir. Nottingham Sağlık Profili'nin Türkçeye adaptasyonu ve psikometrik özellikleri Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından 1997 yılında çalışılmıştır (90).

Romatoid artrit hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir diğer ölçek RAQoL (Romatoid Artritte yaşam kalite ölçeği)dir.RA ya spesifik bir ölçektir. 30 sorudan oluşur. Maddeler evet/hayır şeklinde cevaplanmaktadır. Çalışmalarda psikometrik özelliğinin son derece iyi olduğunu göstermiştir. Türkçe geçerliliği de kabul edilmiştir.

RA hastalarının eklemlerinin radyolojik etkilenmesini değerlendiren çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanlarından biri Larsen skorlamasıdır. Larsen ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu skorlamada eklem harabiyetinin radyografilere yansıyan bulguları 0-5 arasında puanlandırılır. Bilateral el ve ayak ap grafileri ile değerlendirme yapılır. Her iki elin 1.parmak haricindeki 8 adet proksimal interfalangeal (PIF) eklemleri, her iki elin 1.parmak haricindeki 8 adet metakarpofalangeal (MKF) eklemleri, her iki ayağın 1.parmak haricindeki 8 adet metatarsofalangeal (MTF)eklemleri değerlendirmeye alınır. Ayrıca her bir el bileği 4 bölgeye ayrılıp her iki elbileği için toplam 8 bölge değerlendirilir. Böylece toplam 32 bölge üzerinden skorlama yapılır. Tedavi planlamasında önemli olan bu metod Asya ve Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Larsen skorlamasına göre;

Grade 0: Normal eklem

Grade 1: Eklemden hafif değişiklikler (periartiküler yumuşak dokuda şişlik, eklem aralığında hafif daralma, 1 mm'den küçük erozyonlar)

Grade 2: Erken anormallikler (eklem aralığında daralma ve 1 mm'den büyük erozyonlar)

Grade 3: Orta derecede destrüktif değişiklikler (eklem aralığında belirgin daralma ve erozyonlar)

Grade 4: Şiddetli destrüktif değişiklikler (eklem aralığında daralmayla birlikte şiddetli erozyonlar)

Grade 5: Eklemde ciddi harabiyet (eklem aralığında kayıp ve büyük kemik deformiteleri) (91).

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine Ağustos-Kasım 2014 tarihleri arasında müracaat eden ACR 1987 Revize Edilmiş Romatoid Artrit Sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı alan 46 hasta ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine çeşitli tarihlerde ve romatizmal hastalıklar dışında çeşitli nedenlerle müracaat eden 38 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastalar ve kontrol grubu dışlama kriterleri göz önüne alınarak seçildi.

Dışlanma kriterleri:

- Biyolojik ajan tedavisi altında olmak
- >7.5 mg/gün kortikosteroid tedavisi alıyor olmak
- İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmak
- Malignensi öyküsü olmak
- Overlap veya çakışma sendromlu olmak
- Otoimmün veya otoinflamatuvar başka bir hastalığa sahip olmak
- Diabetes mellitus, akut enfeksiyon, troid disfoksiyonlu olmak
- Serebrovasküler hastalık geçirmiş olmak
- Geçirilmiş travmaya bağlı eklem kontraktürü olan hastalar

Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alındı. Tüm çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun bir biçimde ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi.

Hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, beden kitle indeksi, hastalık süresi, ESH,CRP, WBC (white blood cell), RF, anti-CCP, nötrofil düzeyleri, DAS 28 skorları, hassas-şiş eklem sayısı, eşlik eden hastalıklar, romatoid nodül varlığı,

kullanmakta oldukları ilaçları, hasta global seviyeleri, hekim global seviyeleri kaydedildi.

Hastaların vücut ağırlıkları kilogram cinsinden, boyları santimetre cinsinden kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Tüm katılımcıların lökomotor sistem muayeneleri yapıldı. Hassas ve şiş eklemler not edildi. Hastaların ve hekimin global değerlendirme düzeyleri kaydedildi. Laboratuvar incelemeleri rutin biyokimyasal testleri, hemogram, ESH, CRP, anti-CCP, RF ve HNP 1-3 düzeylerini içermektedir. Hastalık aktiviteleri DAS 28 ve hasta-hekim global değerlendirme düzeyleriyle belirlendi. Hasta global değerlendirmesi hastadan birden beşe kadar olan seçeneklerden birini seçmesi istenerek belirlendi (1=asemptomatik (hastalığı ile ilgili şikayeti yok), 2=hafif 3=orta 4=ileri derece aktif 5=çok ileri derece aktif). Hekim global değerlendirme skoru da hekimin bu seçeneklerin seçmesiyle belirlendi.

Serum HNP 1-3 düzeyleri üretici firmanın kullanım kılavuzundaki protokolüne göre Human HNP1–3 ELISA Test Kit (Hycult biotechnology, Uden, Netherlands) kullanılarak çalışıldı. Test uygulanırken ortam sıcaklığı oda sıcaklığında (20- 25 °C) tutuldu.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQoL) ve Nottingham Health Profile (NHP), fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) kullanıldı.

Hastalardan radyografik etkilenme ve erozyon düzeyini saptamak için her iki el ve her iki ayak iki yönlü grafileri istendi. Grafiler iki ayrı değerlendirici tarafından bağımsız olarak Larsen yöntemine göre değerlendirildi ve toplam skor hesaplandı.

Hastaların DAS 28 skorlarına göre <2.6 remisyon, 2.6-3.2 hafif derece hastalık aktivitesi, 3.2 -5.1 orta derece hastalık aktivitesi, >5.1 skoru ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılıma uymayan veriler median ve %25-%75 persentille [interquartile range (IR)] olarak gösterildi. Parametrik test koşullarını karşılayan verilerde Student's t testi,

karşılamayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Korelasyon analizinde Pearson rank korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrilerinin altında kalan 'area under curve' (AUC) alan değerleri standart metotlar kullanılarak hesaplandı, veriler AUC ROC (%95 CI) olarak gösterildi. Tüm hesaplamalarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 18.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi romatoloji polikliniğine Ağustos-Kasım 2014 tarihinde başvuran 46 RA hastası ile 38 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 2 tanesi eksik veri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Bir tanesi sonradan spondioartropati olarak takip edilmeye başlandığı için; bir hasta da sonradan akciğer kanseri tanısı aldığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta 42 RA hastası istatistiksel analize dahil edildi. Çalışmaya alınan RA hastalarının 37'si (% 88) kadın, 5'i (%12) erkek idi. Kontrol grubunun 16'si (%42,1) kadın 22 si(%57,9) erkek idi. RA hastaların yaş ortalaması $47,1 \pm 12,6$ kontrol grubunun yaş ortalaması $32,6 \pm 8,2$ idi (Tablo 2). Yaş ($p<0,001$) ve cinsiyet ($p<0,001$) açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı, ancak HNP 1-3 düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğini ortaya koyan bir çalışma bulunmadığından bu durumun çalışma sonuçlarına etki etmeyeceği düşünülmektedir.

RA lı hastaların BKİ ortalaması 26,7; kontrol grubunun BKİ ortalaması 25,9 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,460$).

Tablo 2: RA hastaları ile kontrol grubuna ait klinik ve demografik veriler:

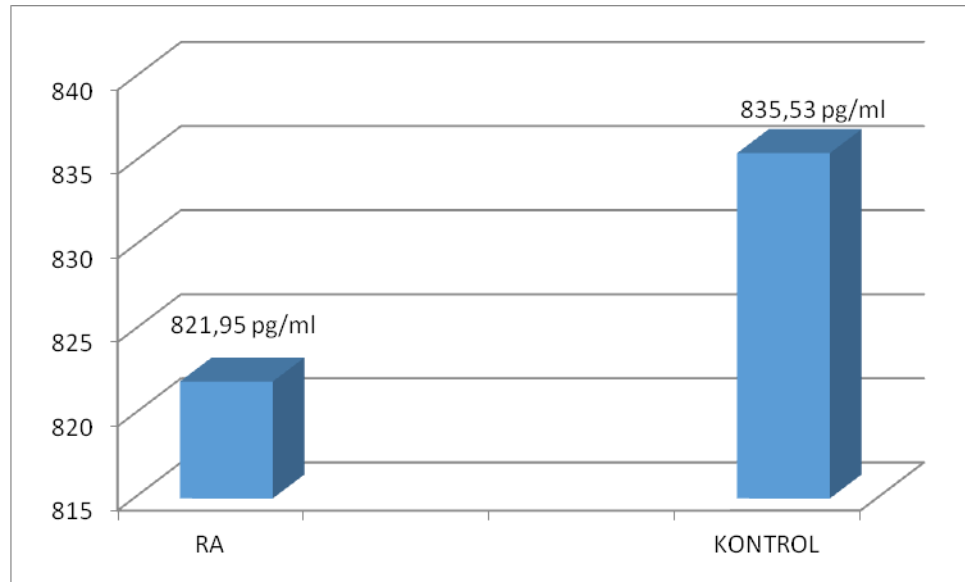
	RA	kontrol	P
Yaş (ort±ss)	47.1±12.6	32.6± 8.2	<0,001
BKI (ort±ss)	26,7±4,0	25,9 ±5,2	0,460
ESH (ort±ss)	17,8 ±10,5	6,7±6,4	<0,001
WBC (ort±ss)	8,6±2,4	7,0±1,4	0,001
Nötrofil (ort±ss)	5,4±2,3	4,3±1,1	0,012
CRP (ort±ss)	1,7±3,1	0,7±1,9	0,097
HNP1-3 (ort±ss)	821,9±540,6	835,5±505,8	0,908
Hastalık süresi(ay) (ort±ss)	65±56	-	-
Sabah tutukluğu (dk.) (ort±ss)	35,3±62,0	-	-
Anti ccp pozitif /Anti ccp negatif hasta sayıları	18/24	-	-
Şiş eklem (ort±ss)	0,6±1,3	-	-
RF +/-RF - hasta sayıları	17/25	-	-
Das 28 ortalaması (ort±ss)	3,3±1,4	-	-
Das 28 <5.1 /Das28 >5.1 hasta sayıları	34/8	-	-
Hassas eklem (ort±ss)	4,1±6,6	-	-
Anti-ccp (ort±ss)	27,8±58,8	-	-
RF (ort±ss)	66,2±165,4	-	-
Hasta global (ort±ss)	2,4±1,1	-	-
Hekim global (ort±ss)	2,3±0,9	-	-
Larsen skor total (ort±ss)	0,7±0,5	-	-
Larsen-el (ort±ss)	0,9±0,6	-	-
Larsen-ayak (ort±ss)	0,4±0,4	-	-
Larsen-el bilek (ort±ss)	0,5±0,5	-	-
Sağlıkdeğerlendirme anketi skoru (ort±ss)	16,2 ±13,6	-	-
RAQoL skoru (ort±ss)	17,4±10,6	-	-
NHP total skoru (ort±ss)	49,6±34,5	-	-
NHP enerji (ort±ss)	70,6±41,7	-	-
NHP ağrı (ort±ss)	56,9±38,0	-	-
NHP duygusal (ort±ss)	53,9±40,7	-	-
NHP uyku (ort±ss)	45,7±36,7	-	-
NHP izolasyon (ort±ss)	25,7±34,2	-	-
NHP fiziksel (ort±ss)	46,2±37,9	-	-

ort: ortalama, ss: standart sapma.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ESH, WBC, nötrofil açısından anlamlı fark mevcut olup saptanan değerler tablo 2 de belirtilmiştir.

RA ve kontrol grubu arasında HNP 1-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. RA lı hastalarda serum HNP 1-3 ortalama değeri $821,9 \pm 540,6$ iken sağlıklı kontrollerde bu düzey $835,5 \pm 505,8$ olup iki grup arasında serum HNP 1-3 açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,908$) (Şekil 1).

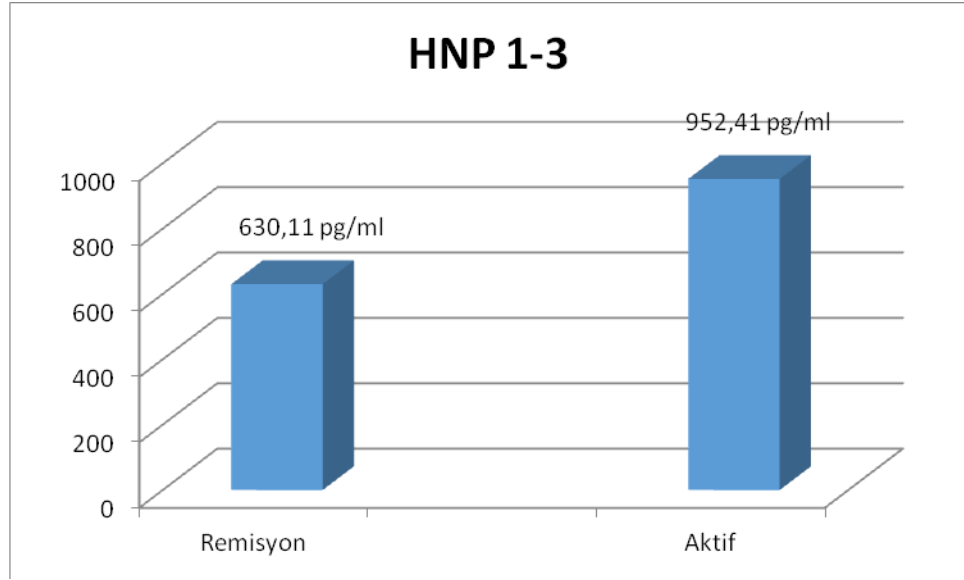
Şekil 1 : RA ve kontrol grubu HNP 1-3 düzeylerinin ortalamaları



$p=0,908$

RA grubundaki hastalar DAS 28 skorunda remisyon kabul edilen 2.6 değerine göre iki alt gruba ayrılıp remisyonda ve aktif hastalığa sahip hastalar olarak karşılaştırıldığında, 42 RA hastasının 17'sinin remisyonda olduğu, 25'inin ise hastalığının aktif olduğu tespit edildi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada aktif hasta grubunda HNP 1-3 ($p=0.028$) nötrofil sayısı($p=0,06$) değerlerinin remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir(Şekil 2). Remisyonadaki ve aktif RA hastalarına ait bazı parametreler tablo3 te belirtilmiştir.

Şekil 2: Remisyonunda olan ve olmayan hastaların HNP 1-3 düzeylerinin ortalamaları

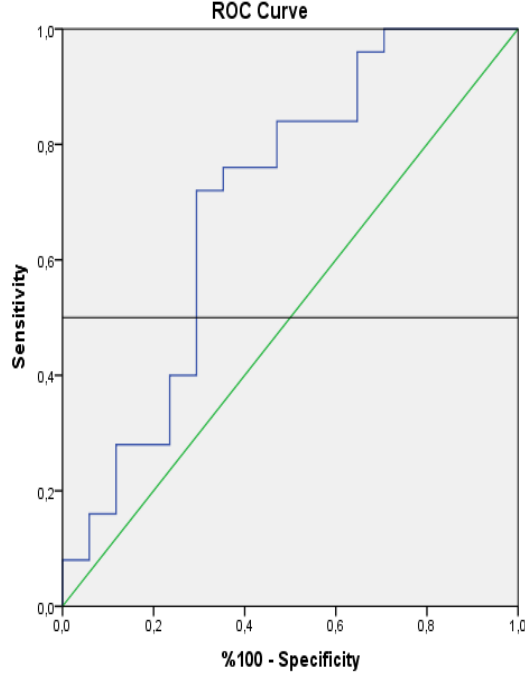


p=0.028

Tablo 3: Remisyondaki ve aktif hastaların median, 25, 75 persentil değerleri

	DAS 28<2.6 n=17	DAS 28>2.6 n=25	P
HNP 1-3 median (25-75 persentil)	396.7 (203.93-1036.99)	851.76 (606.5-1382,0)	0.028
Yaş	46,0 (34,0-59,5)	46,0 (40,5-59,5)	0,512
BKİ	25,5 (23,3- 28,5)	27,6(24,8-29,6)	0,154
Hastalık süresi (ay)	48(15-96)	60(12-102)	0,979
ESH	15,0(7,5-17,5)	19(13-28,5)	0,037
CRP	0,41(0,17-0,73)	1,13 (0,42-2,59)	0,005
WBC	8,0(5,9-9,0)	8,7(7,5- 11,2)	0,06
Nötrofil	4,2(3,1-5,4)	5,5(4,6-7,5)	0,006

HNP 1-3 için negatif prediktif değer 63.2 pozitif prediktif değer 78.3 olarak hesaplandı. Cut- off değeri 708 olarak hesap edildi. Bu değerde testin sensitivitesi %72, spesifitesi %70.6 olarak tespit edildi (Şekil 3)



Şekil 3: HNP 1-3 için ROC eğrisi (eğri altında kalan alan 0,701 olarak hesaplandı.)

RA hastalarında HNP1-3 düzeyi ile sağlık değerlendirme anketi skoru, NHP(Nottingham sağlık profili ölçeği) total skoru, NHP ağrı skoru, NHP fiziksel aktivite skoru, NHP uyku skoru, WBC düzeyi açısından anlamlı korelasyon bulundu. HNP1-3 düzeyi ile bazı klinik parametreler arasındaki korelasyonlar tablo 4,5,6,7 de gösterilmiştir.

Tablo 4: RA hastalarında HNP1-3 düzeyleri ile sağlık değerlendirme ölçek skorları arasındaki korelasyon

	HAQ p (r)	RAQOL p (r)	NHP TOTAL p (r)	NHP ENERJİ p (r)	NHP AĞRI p (r)	NHP DUYGU p (r)	NHP İZOLASYON p (r)	NHP FİZİKSEL p (r)	NHP UYKU p (r)
HNP 1-3	,033 ,330*	,051 ,303	,028 ,339*	,350 ,148	,005 ,423*	,098 ,259	,162 ,220	,017 ,368*	,042 ,315*

Tablo 5: RA hastalarında HNP 1-3 düzeyi ile bazı klinik parametreler arasındaki korelasyon durumları

	Hastalık süresi p (r)	Hassas eklem p (r)	Şiş eklem p (r)	DAS28 p (r)	Hasta global p (r)	Hekim global p (r)
HNP1-3	,134 ,235	,986 -0,003	,467 ,115	,254 ,180	,339 ,151	,335 ,152

Tablo 6: RA hastalarında HNP 1-3 düzeyi ile bazı laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	ESH p (r)	WBC p (r)	Nötrofil p (r)	CRP p (r)	Anti-CCP p (r)
HNP1-3	,130 ,238	,038 ,321*	,074 ,278	,146 ,228	,330 -,154

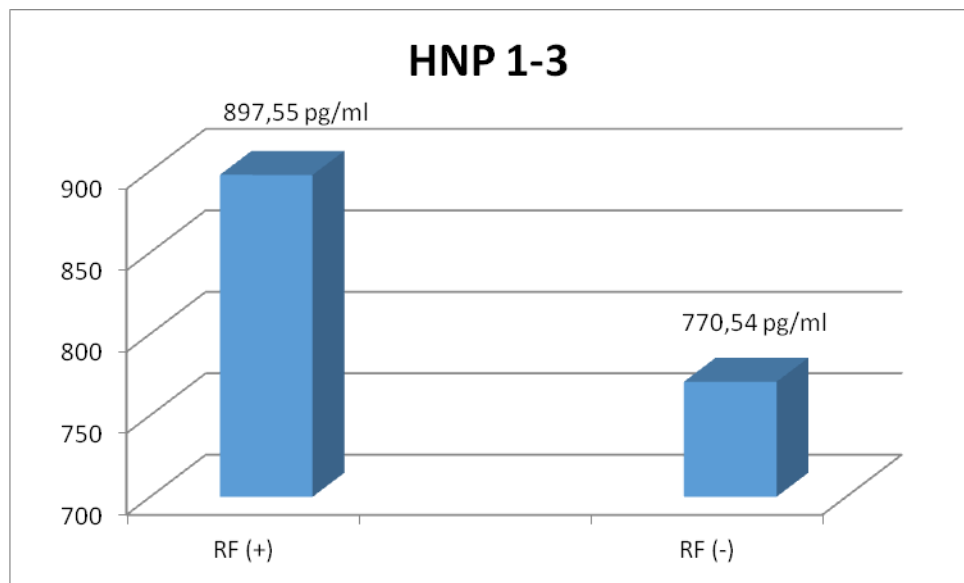
Tablo 7: RA hastalarında HNP 1-3 düzeyi ile Larsen skorları arasındaki korelasyon

	Larsen total p (r)	Larsen el p (r)	Larsen ayak p (r)	Larsen elbilek p (r)
HNP1-3	,419 -0,128	,223 -0,192	,322 -0,157	,720 ,057

Hasta grubunun Larsen skor değeri iki farklı değerlendirici tarafından değerlendirildi. İki değerlendirici arasında %95 korelasyon saptandı. Larsen skoru ortalaması birinci değerlendircide 0,75 ikinci değerlendircide ise 0,74 olarak saptandı.

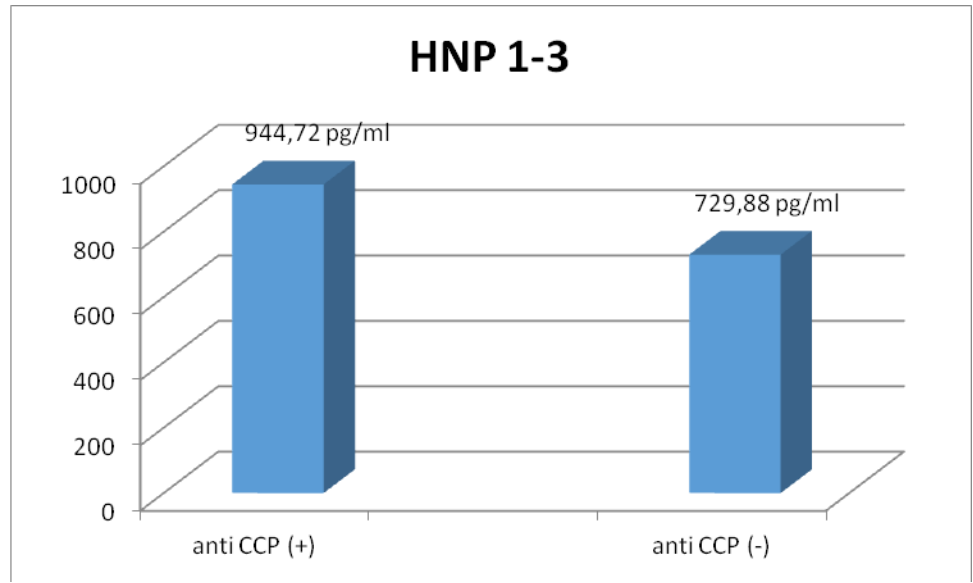
RA hastaları RF pozitif ve negatif hastalar olarak iki gruba ayrıldı. RF pozitif hastalarda serum HNP 1-3 median değeri 749.8 (467,3-1260,4 IR) olarak, RF negatif hastalarda ise 690,1 (238,5-1051,3 IR) olarak tespit edilmiş olup serum HNP 1-3 açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,254$) (Şekil 4). Ayrıca iki grup arasında Larsen skoru, ESH, CRP, WBC nötrofil, hassas eklem, şiş eklem, DAS 28 skoru, yaş, BKİ açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.005$).

Şekil 4: RF pozitif ve RF negatif hastaların HNP 1-3 düzeylerinin ortalamaları



Anti-CCP pozitif hastalarda serum HNP 1-3 median değeri 745,1 (522,3-1569,0 IR) olarak, Anti –CCP negatif hastalarda ise 732,8 (236,1-1019,7 IR) olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p=0,213$) (Şekil 5).

Şekil 5: Anti-CCP pozitif ve Anti-CCP negatif hastaların HNP 1-3 düzeylerinin ortalamaları



RA hastalarında yaş ile BKİ($p=0,003$), hastalık süresi($p=0,025$), larsen skoru ($p=0,001$) anlamlı düzeyde koreleydi. Şiş eklem sayısı ile WBC($p=0,005$), nötrofil ($p=0,008$) düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bununla birlikte ESH düzeyi ile hasta-hekim global değerlendirmesi ($p=0,019$, $p=0,032$) ve CRP($p<0,001$) düzeyi arasındaki korelasyonlarda anlamlılık tespit edildi. Ayrıca DAS28 düzeyi ile WBC($p=0,024$), nötrofil ($p=0,009$) ve RF ($p=0,003$) düzeyi arasında da anlamlı korelasyon mevcuttu. RF düzeyi ile hassas ($p=0,001$), şiş eklem sayısı ($p=0,002$), DAS28 düzeyi ($p=0,003$), hasta global değerlendirmesi ($p=0,045$), hekim global değerlendirmesi ($p=0,023$), nötrofil düzeyi($p=0,021$) arasında da anlamlı düzeyde korelasyon gözlemlendi.

HNP 1-3 düzeyleri ile n6trofil sayısı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p=0,260$).

RA hastaları DAS 28 skorlarının 5.1 in 6zerinde olup olmamalarına g6re y6ksek hastalık aktiviteli olan ve y6ksek hastalık aktiviteli olmayan hastalar olarak 2 ayrı gruba ayrıldı. HNP 1-3 ($p=0,065$) düzeyi a6ısından iki grup a6ısından anlamlı fark tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Romatoid artrit (RA) artrit ve eklemlerde şekil bozukluğu ile seyreden, sistemik bulguların da eşlik edebildiği etyolojisi belli olmayan kronik bir hastalıktır. Tedavisinde DMARD lar kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar kullanılabilir. Fakat RA'nın etyolojisi tam aydınlatılamadığı için tedavi, treat to target (hedefe yönelik tedavi) esasına dayanır, küratif değildir(85,92,93).

Bu durum araştırmacıları RA'nın etyolojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapmaya sevk etmiştir. Bununla beraber RA da fırsat penceresi ve erken tedavinin öneminin anlaşılması ile erken tanı çok büyük önem kazanmıştır. Fakat sensitif biyolojik ve radyolojik testlerin yetersizliği nedeniyle RA tanısında sıklıkla gecikme yaşanmaktadır. Yeni biyomarkerlerin keşfedilmesi erken tanı ve tedaviye, hastalığı daha iyi anlamamıza ve yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (94). Biz de bu doğrultuda çalışmamızda RA ile alfa defensin ilişkisini incelemek istedik.

Hastalığın asıl etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber patofizyolojisinde çeşitli hücreler ve moleküler immünolojik elemanlar rol almaktadır. Birçok çalışmada nötrofillerin RA patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır(95-97).

Nitekim nötrofiller aktif RA hastalarından aspire edilen sinovyal sıvılarda en bol bulunan hücrelerdir ve bu hücreler en sık romatoid pannus ve kırıkta kavşağında bulunurlar(98-100).

Nötrofillerden pek çok antimikrobiyal peptitler ve proteinaz maddeler eklem aralığı da dahil pek çok ortama salgılanabilmektedir(101).

Bu peptitlerden biri olan alfa defensinler nötrofillerdeki azurofilik granüllerin içeriğinin %50-70 ni teşkil eden çok önemli bir doğal bağışıklık elemanıdır. Özellikle alfa defensin 1 ve 3 sitokin ve kemokin sentezini, ayrıca makrofaj gibi diğer immün elemanları indüklemeye gibi bir role sahiptir(102-108).

RA lı hasta eklemünde çok fazla miktarda nötrofil olması, bu nötrofillerin de yüksek miktarda alfa defensin ihtiva etmesi, ayrıca alfa defensinin inflamasyonu ve immun yanıtı modüle etme özelliğinin olması bizi RA nın patogeneğinde alfa defensinlerin rolünü araştırmaya sevk etti(109).

Biz çalışmamızda RA ve kontrol grubu arasında serum HNP 1-3 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Hastaların nötrofil sayılarıyla HNP 1-3 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Fakat aktif hasta grubunda HNP 1-3 değerlerinin remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik, ayrıca HNP1-3 ile HAQ, NHP total, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, WBC düzeyi arasında da anlamlı korelasyon saptadık.

RA ile alfa defensinin önemli derecede ilişkili olabileceğini düşündürebilecek çalışmalar mevcuttur. Ahn ve arkadaşlarının 51 RA, 21 osteoartrit(OA) hastasıyla yaptığı bir çalışmada,RA hastalarının (39.3 ± 3.5 ng/ml), sinovyal sıvı alfa defensin düzeyleri OA hastalarına (18.0 ± 5.6 ng/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p=0.002$). Bu yüksekliğin RF pozitif hastalarda RF negatiflere göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir (110).

Bizim çalışmada ise RA grubunun serum alfa defensin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. RF pozitif ve negatif hastalarda da fark mevcut değildi. Ahn ve arkadaşların yaptığı çalışmada alfa defensin sinovyal mayide, bizim çalışmada ise serumda analiz edildi. Bu paralelde Baillet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA, osteoartrit ve diğer inflamatuvar artrit tanılarına sahip hastalar üç gruba ayrılıp tüm gruplarda sinovyal sıvı ve serum örneklerindeki protein içerikleri ve profilleri incelenmiş, RA hastalarında HNP 1-3 düzeyleri diğer hastalara göre zayıf duyarlılık ve özgüllükle yüksek saptanmıştır. Fakat serum numunelerinde alfa defensin açısından 3 grupta da fark saptanamamış(111). Bu çalışma da sinovyal mayi alfa defensin yüksekliğinin serum analizlerine yansımayaabileceğini desteklemektedir. Bu doğrultudaki bir diğer çalışma da Bokarewa ve arkadaşlarının akut artritli 67 RA lı hastadan aldıkları kan ve sinovyal mayi ile 22 sağlıklı gönüllüden aldıkları kan örnekleriyle yaptıkları çalışmada sinovyal mayide eşleştirilmiş kan örneklerine göre 10-

60 kat daha yüksek hnp 1-3 düzeyleri tespit edilmiş. HNP 1-3 ile radyolojik eklem harabiyeti arasında anlamlı korelasyon saptanmış (112).

Sinovyal mayi analizinin yapılmamış olması bizim çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak ifade edilebilir. Bizim çalışmada Bokarewa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine HNP 1-3 düzeyleri ile radyolojik etkilenme arasında korelasyon tespit edilmedi, fakat bizim çalışmada HNP1-3 ile HAQ, NHP total, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, WBC düzeyi arasında korelasyon saptandı. Bokawera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmada da HNP1-3 ile ESH, CRP arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Ayrıca Ahn ve arkadaşların yaptığı çalışmada RA fibroblast benzeri sinovitlere alfa defensin uyguladıktan sonra IL-6, IL-8, MMP-1 (matriks metalloproteinaz) ve MMP-3 mRNA ekspresyonunda anlamlı düzeyde yükselme saptanmış. C-Jun N-terminal kinase (JNK) ve extracellular signal-regulated kinase(ERK) inhibitörü kullanılarak da alfa defensinin IL-6, IL-8, MMP-1 (matriks metalloproteinaz) ve MMP-3 salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak alfa defensinin IL-6, IL-8, MMP-1 (matriks metalloproteinaz) ve MMP-3 üretimini regüle ederek RA patogenezinde rol aldığı, bu süreçlerin de JNK ve / veya ERK ve NF-kB yolları ile ilişkili olarak işlediği görüşüne varmışlardır(110).

Paulsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise immunohistokimyasal yöntemlerle incelendiğinde RA, OA ve sağlıklı sinovyalının hepsinde sadece bir kaç HNP1-3 pozitif hücre saptanmıştır (113).

Bovin ve arkadaşlarının 14 RA hastası ve 7 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada RA hastalarında sağlıklılara göre artmış alfa defensin 1-3 gen ekspresyonu tespit edilmiştir (114).

Sthoeger ve arkadaşları 52 SLE hastası ve 20 (yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş) kontrol üzerinde yaptığı bir çalışmada SLE hastalarının serumlarında ($11,07 \pm 13,92$ ng/ μ l) kontrol grubuna göre ($0,12 \pm 0,07$ ng/ μ l) anlamlı derecede yüksek konsantrasyonda HNP 1 düzeyleri saptanırken ($p<0.001$), bu düzeylerin SLEDAI ile belirlenen aktivite skoruyla anlamlı derecede korele olduğu saptanmıştır ($p=0.013$). Ayrıca hastaların %60 ında çok yüksek serum düzeyleri tespit edilmiştir ($18,5 \pm 13,36$

ng/µl). Bununla beraber polimorfonükleer hücrelerde %50 oranında artmış gen ekspresyonu gösterilmiştir (115).

Vordenbäumen ve arkadaşlarının Wegener granulomatozis hastalığında defensin düzeyi ile ilgili yaptığı bir çalışmada 17 WG hastası ve 24 adet sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış. WG hastalarında kontrol grubuna göre nötrofil alfa defensin düzeylerinin artmış olduğu gözlenmiş ($p<0.05$) ve artmış alfa defensin düzeylerinin WG'nin patogenetik mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(116).

Peluso ve arkadaşlarının sjögren sendromlu hastaların tükürük örneklerindeki proteinleri araştırdığı bir çalışmada 9 primer sjögren sendromu, 9 sekonder sjögren sendromu hastası 10 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş. Primer sjögren sendromu hastalarının tükürük örneklerinde hemen hemen tüm protein düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen alfa defensin 1 ve beta defensin2 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Sekonder sjögren sendromu hastaların protein düzeyleri primer sjögren sendromu ile kontrol grubu protein düzeyleri arasında değerlere sahip olarak tespit edilmiş. Primer sjögren sendromu hastalarının tükürük numunelerindeki alfa defensin 1 ve beta defensin 2 düzeylerinin bu hasta grubundaki oral inflamasyon markeri olabileceği görüşüne varılmış(117). SLE, Wegener granulomatozis, Sjögren Sendromu gibi hastalıklar ile alfa defensin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmaların sonuçları, alfa defensinin sadece RA ile değil, diğer romatizmal hastalıkların da patofizyolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

RA'lı hastalarda alfa defensin düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda literatür mevcuttur. Aynı anda alfa defensin düzeyleri, fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve radyolojik erozyonun değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya pubmed taramalarımızda rastlamadık. Biz çalışmamızda farklı olarak TNF alfa inhibitör kullanımını ve >7.5 mg/gün dozunda steroid kullanımını dışlayıcı faktör olarak belirledik. Dışlama kriterlerimiz diğer çalışmalara göre daha geniş olarak dizayn edildi. Dışlama kriterlerinin geniş tutulması ve diğer bazı sebeplerden ötürü hasta sayısı kısıtlı olarak çalışıldı. Bu durum çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak sayılabilir. Çalışmamızda remisyondaki hastalara göre aktif hastalarda serum HNP 1-3 ve nötrofil düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi, ayrıca HNP1-3 ile HAQ, NHP total, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP uyku skoru, WBC düzeyi arasında korelasyon

saptandı. Bu korelasyon remisyondaki hastalarda HNP 1-3 ün daha düşük seyretmesiyle açıklanabilir, çünkü ; remisyondaki hastalarda aktif hastalara göre daha normal uyku, NHP ve yaşam kalite ölçek skorları saptandığı yapılmış çalışmalarla tespit edilmiştir (118). Aktif hastalarda HNP 1-3 ve nötrofil düzeylerinin birlikte yükselmesi nötrofillerin, HNP 1-3 ün kaynağı olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç:

Çalışmamızda serum HNP 1-3 düzeylerinde RA hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı olarak fark olmamasına rağmen, aktif hastalarda remisyondaki hastalara göre daha yüksek saptanması, HNP 1-3'ün hastalık aktivitesini yansıtan ve remisyon değerlendirmesinde başvuru bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca HNP 1-3 düzeyi ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum arasında anlamlı korelasyon tespit edilmesi, hastalığın tedavisinin etkinliğini değerlendirmede ve prognozunu öngörmede başvuru bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Romatoid Artrit'in etyolojisi ve patogenezi halen çok merak edilen ve tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Bu durumun net ortaya konulabilmesi için hem alfa defensin ile ilgili hem de alfa defensin dışındaki diğer immünolojik öğelerle ilgili randomize, iyi dizayn edilmiş, geniş popülasyonlu gruplarla yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR:

- 1) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27(2):269-81.
- 2) American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis. http://www.rheumatology.org/public/factsheets/diseases_and_conditions/ra.asp?aud=p at. Accessed Aug. 25, 2009.
- 3) Soehnlein O, Kai-Larsen Y, Frithiof R, Sorensen OE, Kenne E, Scharffetter-Kochanek K et al Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *J Clin Invest* 2008; 118:3491
- 4) Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010;49:161831.
- 5) Hazlett L, Wu M. Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res* 2011;343:17588.
- 6) Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 2003;5: 131727
- 7) Khine AA, Del Sorbo L, Vaschetto R et al. Human neutrophil peptides induce interleukin-8 production through the P2Y6 signaling pathway. *Blood* 2006;107:293642.
- 8) Amenomori M, Mukae H, Ishimatsu Y et al. Differential effects of human neutrophil peptide-1 on growth factor and interleukin-8 production by human lung fibroblasts and epithelial cells. *Exp Lung Res* 2010;36:4119.
- 9) Liu CY, Lin HC, Yu CT et al. The concentration-dependent chemokine release and pro-apoptotic effects of neutrophil-derived alpha-defensin-1 on human bronchial and alveolar epithelial cells. *Life Sci* 2007;80:74958.
- 10) Syeda F, Liu HY, Tullis E et al. Differential signaling mechanisms of HNP-induced IL-8 production in human lung epithelial cells and monocytes. *J Cell Physiol* 2008; 214:8207.

- 11) Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW et al. Roles of anti- microbial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2): ii1721.
- 12) Lillard JW Jr, Boyaka PN, Chertov O et al. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6516.
- 13) Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1387-1397.
- 14) Bevins CL. Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 263- 266.
- 15) Dommert R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Mol Immunol* 2005; 42: 903-912.
- 16) Fellermann K, Stange EF. Defensins- innate immunity at the epithelial frontier. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 771-776.
- 17) Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395.
- 18) Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut* 1999; 45: 911-915.
- 19) Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 17-21.
- 20) De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1337-1347.
- 21) Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:147-151.
- 22) Muller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1297-1307.
- 23) Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. Human defensins. *J Mol Med* 2005; 83: 587-595
- 24) Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241-249.
- 25) Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004; 28: 304-311.

- 26) Diamond G, Bevins CL. Beta-defensins: Endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 221-225.
- 27) Frye M, Bargon J, Lembcke B, Wagner TO, Gropp R. Differential expression of human alpha- and beta-defensins mRNA in gastrointestinal epithelia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 695-701.,
- 28) Harris ED: etiology and pathogenesis of RA : Kelley WN, Harris ED : textbook of rheumatology, 4th Ed. 1993; 833-874
- 29) Akar S ve ark. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2004;22(4):416-20.
- 30) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27(2):269-81.
- 31) Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001;358(9285):903-11.
- 32) M. Beyazova: Romatoid artrit: S.Ergin: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kitabı, 2.baskı. Güneş tıp kitapevi, 2011; 2199-2221
- 33) Rowinski jan: From immunohistochemistry to pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Annal Acade. Medicae Bialostocensis*. 2004 ; Suppl I proceedings Vol.49.
- 34) Harmale T at et al. Cross reactivity the rheumatoid arthritis-associated motif EQKRAA and structurally related sequences found in proteus mirabilis.
- 35) Luyten F, Suykens S, Veys EM, Van Lerbeirghe J, Ackerman C, Mielants H, Verbruggen G: Peripheral blood T lymphocyte subpopulations determined by monoclonal antibodies in active rheumatoid arthritis.: *J Rheumatol*. 1986 Oct;13(5):864
- 36) Victor KD, Randen I, Thompson K, Forre O, Natvig JB, Fu SM, Capra JD: Rheumatoid factors isolated from patients with autoimmune disorders are derived from germline genes distinct from those encoding the Wa, Po, and Bla cross-reactive idiotypes. *J Clin Invest*. 1991 May;87(5):1603-13.
- 37) Johnson, P. M., Watkins, J., Scopes, P. M. & Tracey, B. M. (1974) *Ann. Rheum. Dis*. 33,366-370
- 38) Allison ACL :Mechanisms of tolerance and autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 1973 32:283

- 39) Jasin HE. Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1985 Mar;28(3):241-8
- 40) Lotz M: Neuropeptides and free radicals in rheumatoid arthritis: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Mosby, London 1998, S.5.11.1
- 41) Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis: Rheumatology textbook. Hochberg MC. 4. Baskı. Rotatıp yayıncılık. 2011, 763-771.
- 42) Josef S. Smolen & Daniel Aletaha *Nature Reviews Rheumatology* (2015) doi:10.1038/nrrheum.2015.8
- 43) Goodson NJ, Symmons DP. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61(11):955-956.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Grassi W ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*, 1998; 27 (Suppl 1):S18-24.
- 47) Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:1927.
- 48) Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46
- 49) Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. Sağlık Y, çev ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 3. Cilt içinde. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004:1928-1937
- 50) Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-90.
- 51) Hatemi G, Yazıcı H. Rheumatoid Arthritis Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Rheumatoloji* 2009; 2(1):1-11.
- 52) Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):77-90

- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) Veys EM, De Keysar F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-6.
- 63) Forrester DM, Brown JC. The ABC's of arthritis. *The radiology of joint disease*, Philadelphia, 1987, WB Saunders ; 1987;1
- 64) 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.

- 65) Arnett FC ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.
- 66) Yu-Hui ZHANG, ¹ Wei-Min SONG, ² Jian-Hong SUN, ¹ Jia-Chuan XIONG, ³ Guixiu SHI⁴ The Diagnostic Performance of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis
- 67) Kolarz G: Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases, *Rheumatology in Europe* 1995 ; 24:144-146
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27.
- 72) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-46.
- 73) Arıçoğlu Ö: Romatoid artrit tedavisi. *Romatoloji*, Ataman Ş. MN medikal ve nobel tıp kitabevi. 2012.5321-528
- 74) Bingham s j, Qui M A, Emery P. Rheumatoid arthritis management. *Textbook of Rheumatology*, 3rd Edition, 2004 Oxford University Press. 6.3.3, 720-32
- 75) 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.
- 76) Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatoid disorders 2005; 13: 343-70.
- 77) 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.

78) Genovese M C. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In Firestein G S, Budd R C. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. eight edition. WB saunders company,2009; 67:1119-43.

79) American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines.Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46

80) Oliver, A. M., & St. Clair, E. W. (2008). Rheumatoid arthritis C. treatment and assessments. In *Primer on the Rheumatic Diseases: Thirteenth Edition*. (pp. 133-141). Springer New York.http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-68566-3_610.1007/978-0-387-68566-3_6

81) Ardiş F : Romatoid artritite biyolojik tedaviler. *Fiziksel Tıp Dergisi*.2005; 8(1): 59-61

82) American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines.Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.

83) Yazici Y, Regens AL. Promising new treatments for rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2011;69(3):233-7.)

84) Smolen S: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

85) American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Rheumatoid-Arthritis#sthash.m6tIBjEn.dpuf>

86) Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis. Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-36

87) Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-

Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63 Suppl 11:S14-36

88) S, Gupta V. Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: an Indian experience. Arthritis 2011;2011:146398

89) Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis & Rheum 2004;51:14-19

90) Küçükdeveci AA., Kutlay Ş., Gürsel Y. ve ark.: Adaptation of Nottingham Health Profile for use in Turkey. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association, Abstract Book. Kyoto, s. 373, 1997.

91) Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol. Diagn 1977; 18: 481–491

92) Fresko İ: Romatizmal hastalıklarda tedavi. Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu. 1999, İstanbul, s. 45-54

93) Solak Ö: Application of Complementary and Alternative Medicine Methods in Rheumatic Diseases. Kocatepe Medical Journal 16:116-121/Nisan/2015

94) Baillet A, Trocme C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, et al. (2010) Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. Rheumatology (Oxford) 49: 671–682.

95) Chakravarti A, Raquil MA, Tessier P et al. Surface RANKL of Toll-like receptor 4-stimulated human neutrophils activates osteoclastic bone resorption. Blood 2009;114: 163344.

- 96) Kraan MC, de Koster BM, Elferink JG et al. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:148895.
- 97) Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010;49:161831.
- 98) Wipke BT, Allen PM. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2001;167:16018.
- 99) Chen M, Lam BK, Kanaoka Y et al. Neutrophil-derived leukotriene B4 is required for inflammatory arthritis. *J Exp Med* 2006;203:83742.
- 100) Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997;18:3204.
- 101) Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010;49:161831.
- 102) Hazlett L, Wu M. Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res* 2011;343:17588.
- 103) Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 2003;5: 131727.
- 104) Khine AA, Del Sorbo L, Vaschetto R et al. Human neutrophil peptides induce interleukin-8 production through the P2Y6 signaling pathway. *Blood* 2006;107:293642.
- 105) Amenomori M, Mukae H, Ishimatsu Y et al. Differential effects of human neutrophil peptide-1 on growth factor and interleukin-8 production by human lung fibroblasts and epithelial cells. *Exp Lung Res* 2010;36:4119.
- 106) Liu CY, Lin HC, Yu CT et al. The concentration-dependent chemokine release and pro-apoptotic effects of neutrophil-derived alpha-defensin-1 on human bronchial and alveolar epithelial cells. *Life Sci* 2007;80:74958.
- 107) Syeda F, Liu HY, Tullis E et al. Differential signaling mechanisms of HNP-induced IL-8 production in human lung epithelial cells and monocytes. *J Cell Physiol* 2008; 214:8207.

- 108) Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW et al. Roles of anti- microbial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2): ii1721.
- 109) *Rheumatology* 2013;52:1368-1376 doi:10.1093/rheumatology/ket147 Advance Access publication 25 April 2013
- 110) Ahn J. K., Huang B., Bae E. K., Park E. J., Hwang J. W., Lee J., Koh E. M., Cha H. S. The role of alpha-defensin-1 and related signal transduction mechanisms in the production of IL-6, IL-8 and MMPs in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* (2013);52:1368–1376.
- 111) Baillet A. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint disease. *Rheumatology* 2010;49:671–682 doi:10.1093/rheumatology/kep452
- 112) Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A: Intraarticular release and accumulation of defensins and bactericidal/permeability-increasing protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003, 30:1719-1724.
- 113) Paulsen F : Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes. *Journal of Pathology J Pathol* 2002; 198: 369–377.
- 114) Bovin LF¹, Rieneck K: Blood cell gene expression profiling in rheumatoid arthritis. Discriminative genes and effect of rheumatoid factor. *Immunol Lett.* 2004 May 15;93(2-3):217-26.
- 115) Zev M Sthoeger Z M : High α -defensin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2009 May; 127(1): 116–122.
- 116) Vordenbäumen S, Timm D : Altered serum levels of human neutrophil peptides (HNP) and human beta-defensin 2 (hBD2) in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* 2011 Sep;31(9):1251-4.
- 117) Peluso G: Proteomic Study of Salivary Peptides and Proteins in Patients With Sjögren's Syndrome Before and After Pilocarpine Treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 56, No. 7, July 2007, pp 2216–2222
- 118) Westhovens R, Van der Elst K, Matthys A, Tran M, Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:31–40).