



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TİYOL/DİSÜLFİT
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF STRES VE KLİNİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

DR. HÜSEYİN IŞIK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2019



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TİYOL/DİSÜLFİT
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF STRES VE KLİNİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

DR. HÜSEYİN IŞIK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. MEHMET KARAKOÇ

DİYARBAKIR 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında fikirleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet KARAKOÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanığı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan tüm değerli HOCALARIM'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ÇALIŞANLARINA,

Projeye olan katkılarından dolayı Dicle Üniversitesi Proje Araştırma Koordinatörlüğü'ne,

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ANNEME, BABAMA, KARDEŞLERİME, EŞİME ve tebessümleri ile beni motive eden KIZIMA saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Romatoid artrit (RA); etyolojisi tam belli olmayan, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. Reaktif oksijen sisteminde pro-inflamatuvar faktörlerin artması ile oksidatif homeostazda bir dengesizlik meydana gelir ve bu durum oksidatif stresin oluşmasında güçlü rol oynar. Önemli bir antioksidan olan tiyoller, oksidan moleküller ile oksidasyon reaksiyonlarına girerek, disülfid bağları oluştururlar. Detoksifikasyon, sinyal yollarının düzenlenmesi, apoptoz ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için dinamik tiyol/disülfid homeostasisi gereklidir. Bizde bu çalışmada romatoid artritli hastalarda tiyol/disülfid düzeylerinin oksidatif stres ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ni karşılayan 93 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların değerlendirilmesinde; WBC (Beyaz Küre Sayısı), Sedimantasyon, CRP (C-Reaktif Protein), HAQ (Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi) ve SF-36 (Kısa Form-36) formları kullanıldı. Serum NT (Nativ Tiyol), TT (Total Tiyol), TAS (Total Antioksidan Stres) ve TOS (Total Oksidan Stres) düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile ölçüldü. Disülfid (D); TT (Total Tiyol) ile NT (Nativ Tiyol) arasındaki farkın yarısı olarak hesaplandı. OSİ (Oksidatif Stres İndeksi), TOS/TAS olarak hesaplandı. Çıkan sonuçlardan NT/TT, D/NT ve D/TT oranları hesaplandı.

RA hastalarında, kontrollere kıyasla NT, TT, disülfid ve TAS değerleri anlamlı derecede düşük çıktı ($p<0.05$). OSİ oranı sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında anlamlılığa yakın derecede yüksek çıkmıştır ($p: 0.05$). Hastalarda DAS-28 hastalık aktivite skoru ile NT ve DAS-28 hastalık aktivite skoru ile TT düzeyi arasında anlamlı ters korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hastaların NT, TT, disülfid düzeyleri, NT/TT, D/NT, D/TT oranları ile TAS, TOS, OSİ ve SF-36 Total değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Hastaların NT, NT/TT, TT ile sedimantasyon arasında anlamlı ters korelasyon saptanmış iken; D/NT, D/TT ile sedimantasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). RA hastalarının HAQ skorları ile D/TT, D/NT oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon; HAQ skorları ile NT/TT oranı arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak; romatoid artritte Tiyol/Disülfid dengesinin, oksidatif stres ve klinik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda sedimentasyon, CRP, WBC, NT, TT, Disülfid, TAS ve OSİ değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptadık. Tiyol/Disülfid dengesinde bazı klinik ve laboratuvar parametreler arasında korelasyon izlendi. Bu parametrelerin, romatoid artrit patogeneğinde, klinik seyrinde ve takibinde kullanılıp daha iyi anlaşılması için geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Nativ Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Romatoid artrit, TAS (Total Antioksidan Stres), TOS (Total Oksidan Stres), OSİ (Oksidatif Stres İndeksi)



ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA); etiology is unclear, chronic, inflammatory and multisystemic. An increase in pro-inflammatory factors in the reactive oxygen system results in an imbalance in oxidative homeostasis, which plays a strong role in the formation of oxidative stress. Thiols, an important antioxidant, enter oxidation reactions with oxidant molecules and form disulfide bonds. Dynamic thiol / disulfide homeostasis is necessary for detoxification, regulation of signaling pathways, apoptosis and regulation of enzymatic reactions. In this study, we aimed to evaluate the relation of thiol / disulfide levels with oxidative stress and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis.

The study included 93 patients and 30 healthy volunteers who met the 2010 ACR / EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. In the evaluation of patients; WBC (White Blood Cell Count), sedimentation, CRP (C-Reactive Protein), HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) and SF-36 (Short Form-36) forms were used. Serum NT (Nativ Thiol), TT (Total Thiol), TAS (Total Antioxidant Stress) and TOS (Total Oxidant Stress) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Disulfide (D); It was calculated as half of the difference between TT (Total Thiol) and NT (Nativ Thiol). OSI (Oxidative Stress Index) was calculated as TOS / TAS . NT / TT , D / NT and D / TT ratios were calculated.

In RA patients, NT, TT, disulfide and TAS values were significantly lower compared to controls ($p < 0.05$). OSI ratio was close to the significance level in patients with RA compared to healthy controls ($p: 0.05$). There was a significant inverse correlation between DAS-28 disease activity score with NT and DAS-28 disease activity score with TT level ($p < 0.05$). There was no correlation between NT, TT, disulfide levels, NT / TT , D / NT , D / TT ratios and TAS, TOS, OSI and SF-36 Total values of the patients. There was a significant inverse correlation between NT, NT / TT , TT and sedimentation. There was a significant positive correlation between D / NT , D / TT and sedimentation ($p < 0.05$). Significant positive correlation between HAQ scores and D / TT , D / NT ratios of RA patients. There was a significant inverse correlation between HAQ scores and NT / TT ratio.

As a result; we investigated the relationship between Thiol / Disulfide balance, oxidative stress and clinical parameters in rheumatoid arthritis. Sedimentation, CRP, WBC, NT, TT, Disulfide, TAS and OSI values in the patient and control group we found statistically significant difference. There was a correlation between some clinical and laboratory parameters in Thiol / Disulfide balance. There is a need for extensive participation studies in order to better understand and use these parameters in pathogenesis, rheumatoid arthritis, clinical course and follow-up.

Keywords: Native Thiol, Total Thiol, Disulfide, Rheumatoid arthritis, TAS (Total Antioxidant Stress), TOS (Total Oxidant Stress), OSI (Oxidative Stress Index), Oxidative Stress



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETYOLOJİ	3
2.3.1. Çevresel Faktörler	3
2.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar	5
2.3.3. Genetik Faktörler	6
2.4. PATOGENEZ.....	7
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	10
2.5.1. Eklem Tutulumları.....	11
a-) El- El bileği:.....	12
b-) Ayak:	12
c-) Diz:	12
d-) Kalça:	13
e-) Omuz:	13
f-) Dirsek:.....	13
g-) Spinal tutulum:	13
h-) Temporomandibular eklemler:.....	14
i-) Krikoaritenoid eklem:	14
2.5.2 Eklem dışı tutulumlar	14

a-) Cilt tutulumu:.....	14
b-) Hematolojik tutulum:	15
c-) Karaciğer tutulumu:	16
d-) Pulmoner tutulum:	16
e-) Kardiyak tutulum:	17
f-) Oküler tutulum:	17
g-) Nörolojik tutulum:	17
h-) Kas tutulumu:	18
i-) Böbrek tutulumu:	18
j-) Sistemik romatoid vaskülit:	18
2.6. LABORATUAR BULGULARI	19
2.7. GÖRÜNTÜLEME	20
2.7.1 Konvansiyonel Radyografi.....	20
2.7.2 Ultrason	21
2.7.3 Bilgisayarlı tomografi (BT).....	22
2.7.4 Magnetik rezonans (MR).....	22
2.8. TANISI	22
2.8.1 Hastalık aktivitesinin belirlenmesi	24
2.8.2 Yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum değerlendirilmesi	27
2.9. TEDAVİ	28
2.9.1 Non-farmakolojik Tedavi.....	28
2.9.2 Farmakolojik Tedavi	29
a-) Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) :	29
b-) Glukokortikoidler:.....	30
c-) Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD):	30
-Metotreksat (MTX):	30
-Leflunomid:	31
-Sülfasalazin (SSZ):.....	31
-Hidroksiklorokin (HCQ):	32
-Tofasitinib:	32
-Diğer ilaçlar:	33
d-) Biyolojik tedaviler:	33
-TNF-alfa inhibitörleri:	33
-Rituximab:	33
-Abatacept:.....	34

-Tosilizumab:	34
-Anakinra:	34
2.10 OKSİDATİF STRES VE TİYOL/DİSÜLFİT	35
2.10.1 Oksidatif Stres	35
2.10.2 Tiyo/Disülfid.....	36
3. MATERYEL VE METOD	37
3.1 HASTA SEÇİMİ	37
3.2 KLİNİK VERİLER	38
3.3 KAN ÖRNEKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİ.....	40
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7.KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR

ACPA:	Anti Sitrülinlenmiş Protein Antikor
ACR:	American Collage of Rheumatology
Anti-CCP:	Anti Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikor
b-DMARD:	Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
CDAI:	Klinik Hastalık Aktivite İndeksi
COX:	Siklooksijenaz
CRP:	C-Reaktif Protein
D:	Disülfid
DAS-28:	28 Eklem Hastalık Aktivitesi Skoru
DİF:	Distal İnterfalangeal Eklem
DMARD:	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
DÜBAP:	Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Kurumu
EHA:	Eklem Hareket Açıklığı
ELİSA:	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR:	European League Against Rheumatism
HAQ:	Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi
HCQ:	Hidroksiklorokin
HLA-SE:	İnsan lökosit antijeni paylaşılan epitopu
HLA:	İnsan lökosit antijeni
IFN-gama:	İnterferon gama

Ig:	İmmunglobulin
IL:	İnterlökin
İAH:	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
JIA:	Juvenil İdiopatik Artrit
MCSF:	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MKF:	Metakarpofalangeal Eklem
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
MTF:	Metatarsofalangeal Eklem
MTX:	Metotreksat
NSAİİ:	Non-steroidal Antiinflatuar İlaç
NT:	Nativ Tiyol
OSİ:	Oksitatif Stres indeksi
PİF:	Proksimal İnterfalangeal Eklem
PTPN22:	Tirozin Protein Fosfataz Non-Reseptör 22
RA:	Romatoid Artrit
RF:	Romatoid Faktör
RNS:	Reaktif Nitrojen Sistemi
ROS:	Reaktif Oksijen Sistemi
SDAI:	Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
SSZ:	Sülfasalazin
TAS:	Total Antioksidan Stres
TGF-beta:	Transforming Growth Factor-beta

Th:	T Helper
TNF-alfa:	Tümör Nekroz Faktör alfa
TOS:	Total Oksidan Stres
TT:	Total Ti yol
USG:	Ultrasonografi
VAS:	Visüel Analog Skalası
VEGF:	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WBC:	Lökosit

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo-1. 1987 ACR Romatoid artrit tanı kriterleri	23
Tablo-2. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	23
Tablo-3. DAS-28 hastalık aktivitesi sınıflandırması.....	26
Tablo-4. SDAI hastalık aktivite sınıflandırması	26
Tablo-5. CDAI hastalık aktivite sınıflandırması	27
Tablo-6. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	41
Tablo-7. Hastaların klinik özellikleri	42
Tablo-8. Hastaları klinik özelliklerinin devamı	42
Tablo-9. DAS-28 hastalık aktivite skolarına göre hasta dağılımı	43
Tablo-10. Hastaların kullandığı ilaçlar	44
Tablo-11. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo-12. RF pozitif (+) ve RF negatif (-) gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo-13. Anti-CCP pozitif (+) ve anti-CCP negatif (-) gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo-14. Seropozitif ve seronegatif gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo-15. DAS-28 skoruna göre oluşan hastalık aktivitesi gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo-16. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda Native Tirol düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo-17. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda Sedimantasyon düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo-18. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda CRP düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo-19. DAS-28 skoru 3.2'den ikiye ayrılıp laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	52

Tablo-20. Hastaların demografik özellikleri, fonksiyonel durumu ve laboratuvar değerlerinin Spearman's korelasyonu	54
--	----



ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil-1. Romatoid artrit etyopatogenezi ⁸³	10
Şekil-2. Çalışmaya alınanların gösterilmesi.....	39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi tam belli olmayan, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalık özellikle eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyon ile seyreder. RA, etkin tedavi edilmediği takdirde ciddi özürllülüğe, yaşam kalitesinde bozulmaya ve erken mortaliteye yol açabilmektedir ¹. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte genellikle 45-65 yaş arasında saptanır ve yaşlılık dönemi öncesi kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sıktır. Klinik seyri, hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulumları görülürken, bir grup hastada ise, tedavi ne kadar yoğun olursa olsun, kısa sürede sakatlıklar ve önemli organ hasarları gelişebilmektedir ².

RA etyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tek başına veya birlikte, RA etyolojisinde rol oynayan birçok mekanizma vardır. RA için risk faktörlerini belirlerken çevresel ve genetik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır ³. Sigara içimi, RA etyolojisinde kanıtlanmış tek çevresel faktör olarak saptanmıştır ⁴. Düşük sosyoekonomik durum RA'nın artmış riski ile ilişkilidir. RA'nın kadınlarda daha sık görülmesinde hormonal faktörler önemli rol oynar. Parite, emzirme ve ekzojen hormonlar kadınlarda RA riskini modifiye eder ⁵.

Reaktif oksijen sisteminin (ROS) de patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir ⁶. Sitokinler, prostaglandinler, ROS ve reaktif nitrojen sistemi (RNS) gibi çeşitli pro-inflamatuvar faktörlerin artması ile oksidatif homeostazda bir dengesizlik meydana gelir ve bu durum oksidatif stresin oluşmasında güçlü rol oynar ⁷⁻⁹. Oluşan reaktif ürünler, RA'da belirgin olan yıkıcı, proliferatif sinovitlere katkıda bulunur. Ayrıca sinovyal T lenfositlerin anahtar modülatörleri olarak işlev görür ve hücre-sinyal yollarında rol oynarlar ¹⁰. Oksidatif stres, nükleer faktör-kappaB (NFκ-B), sinyal transdüksiyonu ve TNF-alfa, interlökin-1 (IL-1) ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin, gen ekspresyonunun artmasına neden olur. Bu durum ile TNF-alfa inhibitörlerinin anti-oksidatif aktiviteleri sayesinde hastalık progresyonunu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir ¹¹.

Önemli bir antioksidan olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynar. Özellikle

sistein, homosistein, glutatyon ve albümin gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller, plazma tiyol havuzunu oluşturur. Tiyoller, oksidan moleküller ile oksidasyon reaksiyonlarına girerek, disülfid bağları oluştururlar. Detoksifikasyon, sinyal yollarının düzenlenmesi, apoptoz ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için dinamik tiyol/disülfid homeostasisi gereklidir ¹².

Biz bu çalışmada, RA etyopatogenezinde ve klinik süreçte rol olabileceğini düşündüğümüz tiyol/disülfid düzeylerini ve oksidatif stres ile klinik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen yaygın sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Simetrik artrit, progresif eklem erozyonu ve sonunda deformiteye yol açan sinovyal inflamasyon ile karakterizedir ¹³.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde RA prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişirken, insidansın yılda 30/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum cinsiyet, nüfus ve etnik kökene göre değişmektedir ^{14,15}. Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre, 16 yaş ve üzeri için RA prevalansı %0,56 olarak tespit edilmiştir ¹⁶. Çoğu çalışmada kadın/erkek oranı 2/1 ile 3/1 arasında değişmektedir. Cinsiyet farkı olmaksızın, yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığı artmaktadır ⁵.

2.3. ETYOLOJİ

RA'nın etyolojisi, henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetiğin, hormonal faktörlerin, enfeksiyöz ajanların, sigara ve hava kirliliği gibi çevresel maruziyetlerin RA'ya yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir ¹⁷. Genetik zemini RA için uygun olanların, çevresel faktörlerin tetiği çekmesi (artritogenik uyarı) ile oluşan kaskadlar neticesinde hastalık oluşabilmektedir. Toplumlara göre yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarının farklı olması, genetik faktörlerin ve çevresel faktörlere maruziyetin etyolojide önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. RA'da genetik faktörlerin %15 oranında, genetik olmayan faktörlerin ise %85 oranında etkili olduğu tahmin edilmektedir ¹⁸.

2.3.1. Çevresel Faktörler

Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, dünyadaki diğer bölgelere göre prevalans daha yüksek iken, Güney Avrupa'da daha düşüktür. Orta Doğu'da yapılan iki çalışmada, bu bölgedeki prevalansın kuzey ülkelerindeki orana benzer olduğu gösterilmiş. Afrika ve Asya'da ise prevalans daha düşük olmakla birlikte, çoğunluğu kentsel alanlarda yaşayanlarda %0,2 ile %0,3 arasında değişmektedir ⁵. Ülkemizde

yapılan bir çalışmada da bölgesel farklılıklar tespit edilmiştir. RA prevalansı Kuzey bölgesinde (%2.04) en yüksek, Doğu ile Güneydoğu bölgesinde ise en düşük bulunmuştur¹⁶. Mevcut durum, iklim değişikliklerinin ve etnik kökenlerin farklı olmasının hastalığın sıklığında farklılıklara neden olabileceği şüphesi uyandırmıştır.

Sigara kullanımının da dahil olduğu oksidatif strese aracılık eden çevresel faktörlerin RA patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹⁹. Sigara içmek, RA için bilinen en güçlü değiştirilebilir çevresel risk faktörüdür^{20,21}. Sigara içimi ile akciğerlerdeki sitrülün pozitif hücrelerin oranı artar⁵. Bundan dolayı, ACPA-pozitif ve RF-pozitif RA ile daha çok ilişkilendirilmiştir^{22,23}. İnsan lökosit antijeni paylaşılan epitopu (HLA-SE) taşıyanlarda kronik sigara kullanımı ile RA riski artar ve bu durum gen-çevre etkileşimine işaret eder^{24,25}.

Finlandiya’da yapılan bir çalışmada kahve tüketimi, seropozitif RA için bir risk faktörü olarak görülmüştür²⁶.

Obezitenin, RA ile ilişkili kanıtları çelişkilidir⁵. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)’ndeki artışın RA için daha yüksek riske katkıda bulunabileceği gösterilmiştir²⁷. Başka bir çalışmada ise bu durumun tersine, benzer ilişki tanımlanmamıştır²⁸. Diğer prospektif kohort çalışmalarında da herhangi bir ilişki gözlenmemiştir^{29,30}.

Beslenme yetersizliğinin, RA oluşum riski ile ilişkisi incelendiğinde ortaya çıkan veriler farklıdır. Çinko (Zn) alımının yetersiz olduğu durumlarda RA oluşumu ile arasındaki ilişki gösterilmiştir³¹. Bakır (Cu) ve selenyum (Se) eksikliğinin RA ile bağlantılı olduğuna dair bazı kanıtlar tespit edilmiştir³².

D vitamini, kemik ve mineral homeostazında rol oynamaya ek olarak, inflamatuvar yanıtın önemli bir modülatörüdür. D vitamini alımının düşük olması, bir çalışmada artmış RA riski ile ilişkili iken; başka bir prospektif çalışmada bu ilişki görülmemiştir^{33,34}. C vitamini içeren diyetlerin tüketilmesi, inflamatuvar poliartrit riskinin azalması ile ilişkili bulunmuştur³⁵.

Yüksek proteinli gıdalar ve kırmızı et tüketimi ile inflamatuvar poliartrit arasında ilişki bulunmuştur³⁶. Ancak başka bir çalışmada protein, demir veya kırmızı et tüketiminin RA gelişme riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir³⁷.

Zeytinyağı ve balık yağı tüketiminin RA gelişme riskine karşı koruduğu bildirilmiştir; ancak bu ilişki prospektif kohort çalışmasında doğrulanamamıştır³⁸.

Çocukluk döneminde kötü beslenme, ebeveynlerin hane halkı geliri ve genç anne yaşı gibi ölçütlere dayanan düşük sosyoekonomik durum RA riski ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir³⁹.

Mesleğinde elini aktif kullananlarda olan RA riski, diğerlerine göre %20 daha fazladır⁴⁰.

Kentleşmiş bölgelerde olan trafik kirliliğine maruz kalmak RA gelişme riskini artırır⁴¹.

Menopozdan önce kadınlarda RA görülme sıklığının daha fazla olması, üreme ve hormonal faktörlerin etkisinin olduğunu düşündürür. Nulliparite, RA için risk faktörü olarak önerilmiştir⁵. Evlenmemiş kadınlarda, evlenmiş olanlara göre RA insidansı benzerdir⁴². Hamilelik, hastalık başlangıcının zamanlamasını etkileyebilir. RA riski hamilelik sırasında azalmış; ancak doğumdan sonraki ilk 12 ayda artmıştır^{5,43}. Kadınlarda hastalık başlangıcından önce androjen konsantrasyonlarının beklenenden daha düşük olması, olası bir nedensel bağlantıyı düşündürmektedir⁴⁴. Çünkü östrojen immunstimulan, androjen ve progesteron immunsüpresan etkilidir⁴⁵.

Doğum ağırlığı 4 kg'dan fazla olanlarda RA riski yaklaşık üç kat artmış⁴⁶. Bu ilişkinin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, hipotalamik-hipofizer aks disfonksiyonu olduğu varsayılmaktadır^{47,48}.

2.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

RA'yı başlatan çevresel faktörler arasında üzerinde en çok durulanlar enfeksiyonlar olmuştur². Bu konuda birbirinden farklı sonuçlar mevcuttur. RA'da enfeksiyöz bir nedenin klasik epidemiyolojik kanıtı henüz tespit edilmemiştir⁵. RA ile proteus, sitomegalovirüs, retrovirüsler, mikoplazma ve mikobakteriler de dahil olmak üzere birtakım enfeksiyöz tetikleyicilerin serolojik verileri arasında ilişki olduğuna dair kesin bir kanıt sunulmamıştır⁴⁹.

Son zamanlarda periodantal enfeksiyonların RA ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcut. Periodantal enfeksiyon (*P. gingivalis*) RA ile ilişkili otoimmün antikorların gelişimi için eşsiz bir risk taşıdığı ve RA'lı hastaların ya çok diş kaybettiği ya da genellikle ciddi periodontite sahip olduğu tespit edilmiştir ⁵⁰. Bundan dolayı, oral hijyeni sağlamak, RA hastalarında hastalık aktivitesini düşürmektedir ⁵¹.

2.3.3. Genetik Faktörler

İkiz ve aile çalışmaları, genetik faktörlerin RA gelişiminde önemli rol oynadığını doğrulamıştır ⁵². Tek yumurta ikizleri arasında hastalığın birlikte görülme sıklığı %30 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %5 oranındadır ².

1978 yılında yapılan bir çalışmada, HLA-DR ve RA arasında bir genetik bağlantı tespit edilmiştir ⁵³. RA'ya yatkınlık oluşturan genlerin başında HLA-DR4 gelmektedir. Bu gen, romatoid faktörü pozitif olan hastalarda %60-70 oranında bulunurken, sağlıklı toplumda %25 olarak tespit edilmiştir. RA ile ilgili tespit edilen allellerin hepsinin yapısında, benzer amino asit dizilimi gösteren bir bölge olduğu görülmüştür. RA risk alellerinin, HLA-DRB1 geninin değişken bölgesinde 70-74 arasındaki beş amino asidin dizisinde benzerlikler paylaştığı gösterilmiş ^{54,55}. Ortak epitop olarak adlandırılan bu bölgenin RA'ya genetik yatkınlık oluşturduğu düşünülmüş ². Çalışmalarda, HLA loküsündeki genetik riskin oranı %30-50 olarak tespit edilmiştir ⁵⁶. Bu durum HLA dışı başka genetik faktörler olduğunu düşündürmüştür.

Genetiğin ilerlemesi ile PTPN22 R620W aleli tanımlanmıştır. Bu genin RA'ya gerçek yatkınlık geni olduğu düşünülmektedir ⁵⁷. Sadece seropozitif RA ile ilişkili olduğu görülmüş ⁵². Bazı çalışmalarda, geç başlangıçlı RA ile ilgili olduğu, erkekleri, kadınlardan daha çok etkilediği tespit edilmişken; hastalık aktivitesi radyolojik progresyon üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır ^{54,58-60}.

Genlerin çevre ile ilişkisi göz önüne alındığında; sigara içen HLA-DRB1 pozitifler insanlarda, RA'nın görülme sıklığında artış saptanmıştır ⁶¹.

2.4. PATOGENEZ

RA patogenezindeki en erken olay, çevresel faktörler ve otolog antijenlerin dendritik hücreleri aktive etmesi ile doğal immün yanıtın aktivasyonudur. T hücreleri, B hücreleri ve pro-inflamatuar sitokinlerin etkileşimleri anahtar rol oynar ^{62,63}. Dendritik hücreler, makrofajlar ve aktive B hücreleri dahil antijen sunan hücreler, artritle ilişkili antijenleri T hücrelerine sunar. Eşzamanlı olarak, IL-2 ve IFN-gama salgılayan CD4 + T hücreler sinovyal membrana nüfuz eder ⁶⁴. CD4 + T hücreler, tüm süreçlerde anahtar rol oynar.

B hücreleri, antijen sunumu yapmasının yanında, aynı zamanda antikorlar, otoantikorlar ve sitokinlerin üretimi ile de RA patogenezinde katkıda bulunurlar. RA'lı hastalarda RF ve Anti-CCP otoantikorları yaygındır. RF, IgG nin Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşur. Genelde IgM yapısında olmakla beraber diğer antikor yapılarına da sahip olabilir. B lenfositleri, immünoglobulin, CD20 ve CD22 gibi farklılaşma antijenleri de dahil olmak üzere hücre yüzey proteinlerini eksprese eder. Otoantikorlar, kompleman ve Fc-reseptör aktivasyonu yoluyla, TNF-alfa dahil olmak üzere pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini daha fazla uyaran daha büyük immün kompleksleri oluşturabilir ⁶².

T ve B hücresi aktivasyonu, sitokin ve kemokinlerin daha fazla üretilmesine yol açarak kendi içindeki etkileşimlerini arttırıp, geri besleme döngüsüne yol açar. Makrofajlar, antijen sunumuna ek olarak, osteoklastogenezde de yer alır.

Sinoviyal membranda, inflammatuar sitokinler, prostoglandinler ve matriks metalloproteinazlar üreten aktif fibroblast benzeri sinoviyositlerde büyük bir artış vardır. Sinoviyositler, MMP'leri salgılayarak ve bu dokulara doğrudan invazyon yolu ile kıkırdak ve kemik yıkımına katkıda bulunurlar ^{62,63}.

Pro-inflamatuar sitokinlerin (ör. IL-6 ve TNF-alfa) RA patogenezinde rol oynadığı iyi bilinmektedir ^{65,66}. Bununla birlikte IL-1, VEGF ve belki IL-17'nin de hastalık süreci üzerinde önemli bir etkisi vardır ⁶⁴. CD4 + Th-17 hücrelerinin IL-17 salgılaması, RA gibi birçok inflammatuar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür ⁶⁷. RA'lı hastaların sinovial sıvısındaki ve periferik kanındaki

Th-17 hücrelerinin varlığı, RA patolojisinde bu güçlü proinflatuar sitokin olduğunu düşündürmektedir ^{68,69}.

IL-6, eksprese edilen reseptörler aracılığıyla, trans-sinyal etkileşim ile uzak hedef hücreler üzerinde etkilerini gösterebilir ⁷⁰. Aynı zamanda akut faz reaktanı olarak görev alıp, sinovyal alanda başlayan inflamatuvar sürecin, sistemik hale gelmesine yol açar. Özellikle nötrofiller üzerinde bulunan, membrana bağlı IL-6 reseptörleri aracılığıyla etki ederek; proteolitik enzimleri ve reaktif oksijen ara maddelerini salgılayıp iltihap ve eklem tahribatına katkıda bulunur ⁷⁰.

Osteoklastlar, monosit/makrofaj ailesinin mononükleer progenitörlerinin füzyonu ile oluşan çok çekirdekli hücrelerdir ⁷¹. Kemik yıkımının primer medyatörleri olan bu hücreler, RA'lı hastaların sinovyal membranlarını doldurur ve kemik üzerinde bulunurlar ^{71,72}. Makrofaj kaynaklı osteoklastogenez, makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) oluşmasını gerektirir ve RANK ile RANK ligandının (RANKL) etkileşmesinden kaynaklanır ⁷¹. RANKL ekspresyonu, TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi pro-inflatuar sitokinler tarafından düzenlenir ⁷².

Kemik erozyonunun başlıca nedeni, kıkırdak ve kemik arayüzünde bulunan pannustur. Anjiyogenez pannusun oluşumunda ve korunmasında anahtar bir süreçtir; çünkü kıkırdak ve kemiğin invazyonu artmış kan akışını gerektirir. RA'lı hastalarda, sinoviumda birçok pro-anjiyojenik faktör eksprese edilir, ancak güçlü bir sitokin olan VEGF, yeni kan damarı gelişmesinde merkezi rolü oynar. VEGF, hem selektif bir endotel hücre mitojeni ve hem de vasküler geçirgenlik indükleyicisidir ^{73,74}. RA olan hastalardan elde edilen sinoviyal fibroblastlarda, IL-6, kendi reseptörü ile etkileşerek IL-1b ve TNF-alfa ile sinerji içinde VEGF üretimi indüklenir ⁷⁵. Tersine, anti-IL-6 reseptörüne bağlanan mAb tedavisi, bu kültürlerdeki VEGF konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltarak, IL-6'nın VEGF üretiminde rolünü daha da kanıtlamıştır ⁷⁵.

RA'da kıkırdak yıkımı, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6, sinoviyositleri aktive ettiğinde ortaya çıkar ve bu da MMP'lerin sinoviyal sıvıya salgılanmasına neden olur. Sitokinler ayrıca kondrositleri aktive eder ve bu da ayrıca MMP'lerin kıkırdağa doğrudan salınmasına neden olur ^{62,63}.

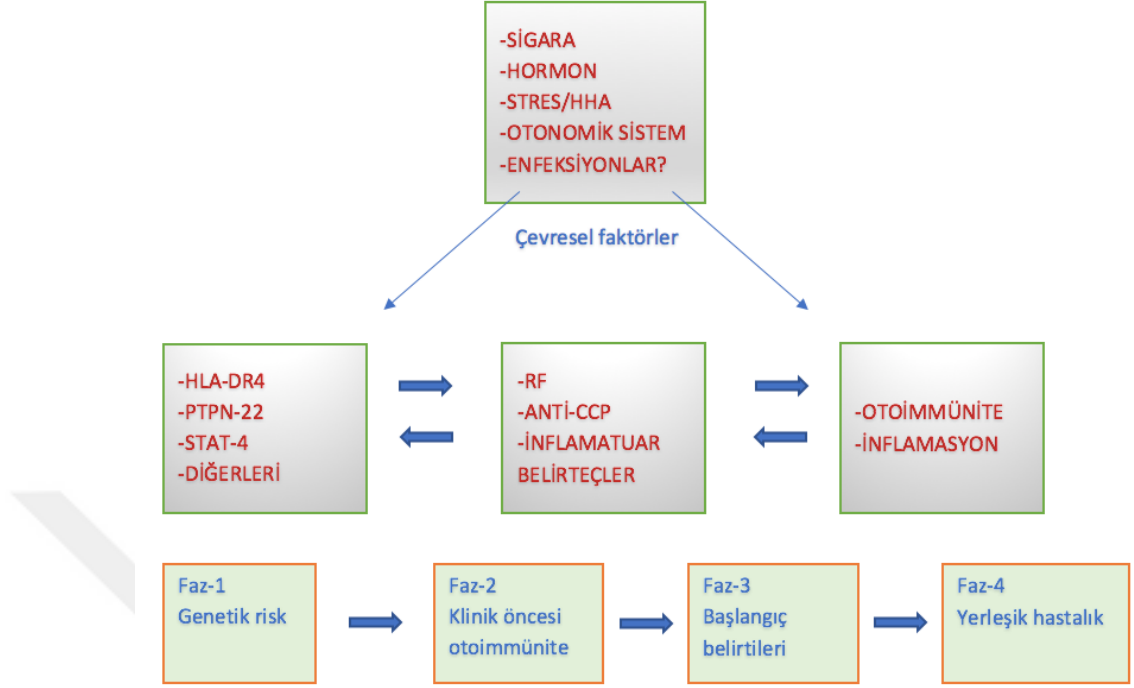
Akut faz yanıtı, hepatositlerde protein sentezi değişikliklerini takiben CRP, hepsidin, serum amiloid A, haptoglobin ve fibrinojen gibi bazı plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişikliktir ^{70,76,77}. IL-1, TNF-alfa, TGF-Beta ve IFN-gama katkıda olmasına rağmen, akut faz protein düzeyleri üzerinde IL-6 en büyük etkiye sahiptir ⁷⁶. Majör akut faz proteini olan CRP düzeylerinin yükselmesi, 4 saatlik bir süre içerisinde saptanabilir ve pik değerleri genellikle 24 saat içinde ortaya çıkar ⁷⁶. Artan CRP seviyeleri hastalık ile ilişkili doku hasarını şiddetlendirebilir ve kardiyovasküler sistemde daha ileri komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilir ⁷⁶.

RA'nın en sık görülen sistemik belirtisinden birisi, hastalığın erken evresinde daha sık ortaya çıkan anemidir ⁷⁸. Erken RA'lı hastalarda, anemi olan kişilerde IL-6 düzeyleri anemisi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir. Ek olarak, hemoglobin düzeyleri IL-6 düzeyleri ile ters orantılıdır ⁷⁹. İnsanlarda serum hepsidin düzeylerinin RA ve anemisi olan hastalarda yüksek olduğu; sağlıklı yetişkinlerde ise düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir ⁸⁰.

Osteoporoz, RA'nın yaygın bir sistemik tutulumudur. Bu hasta popülasyonunda artan prevalans, sonuç olarak artmış kemik kırığı riski ile sonuçlanmaktadır ⁸¹. İn vivo veriler RA ile ilişkili osteoporozda IL-6'nın önemli bir rolünü desteklemektedir ⁸².

Tüm bu patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında, T ve B lenfositler, makrofaj, nötrofil, fibroblast vb. hücrelerin çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerle, geri dönüşümsüz kaskad mekanizmalarının aktifasyonu vasıtasıyla RA'da eklem tutulumu ve ardından çeşitli sistemik tutulumlar görülebilir. Bu karmaşık patogenezin daha da aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Şekil-1. Romatoid artrit etyopatogenezi ⁸³.



2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Romatoid artrit en önemli özelliği, el ve ayakların küçük eklemlerinde hassasiyet ve simetrik sinoviyal proliferasyondur. Çoğu hasta sabah saatlerinde eklemlerinde, bir saatten fazla sabah tutukluğu tarif eder ⁸⁴. Sabah tutukluğunun süresi, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ⁸⁵. RA'lı hastaların yaklaşık %80'inin kanında, IgG molekülünün Fc bölgesini karşı oluşan immünoglobulin yapısında RF ve/veya anti-sitrülin peptid antikoru (ACPA) bulunur. Bu nedenle, birkaç hafta boyunca ellerin küçük eklemlerinde hassasiyeti ve simetrik şişme öyküsü olanlarda eşlik eden sabah tutukluğu ile birlikte RF ve/veya ACPA'sının pozitif olması muhtemel RA tanısını düşündürmelidir ⁸⁴.

RA, genellikle ellerde küçük eklemlerinin poliartritiküler tablosuyla ortaya çıksa da bazen monokartiküler tutulum ile de görülebilir. Eklem semptomları, bazen aniden (akut form) olurken, çoğunlukla birkaç ay içinde sinsi bir şekilde yavaş yavaş (sub-akut, kronik form) şeklinde gelişir ⁸⁴. Ayrıca ekstra-artiküler sinovit (tenosinovit, bursit), polimiyaljik benzeri bulgular ve genel semptomlar (halsizlik, kilo kaybı, ateş) şeklinde de karşımıza çıkabilir ⁸⁶. RF ve ACPA'lar, RA hastalarının büyük bir

kısımında, klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasından 5 yıl öncesine kadar pozitifleşebilir ⁸⁷. Bu durum erken tanı için önemlidir.

Palindromik başlangıç, radyolojik hasara neden olmayan tekrarlayan oligoartrit atakları ile karakterize iken; polimiyaljiye benzer başlangıç, yaşlı hastalarda polimiyalji romatikadan klinik olarak ayırt edilemez ⁸⁶.

RA sıklıkla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve el bileği eklemlerini etkiler. Krikoaritenoid eklem de dahil olmak üzere birçok eklemi (dirsek, omuz, kalça, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal (MTF)), etkilemesine rağmen; distal interfalangeal (DİF), sakroiliak ve lomber omurga eklemleri nadiren etkilemektedir ⁸⁶.

Romatoid nodüller, RA için oldukça spesifiktir ve genellikle daha şiddetli hastalıkta görülür. Yüksek titreli RF'si olan hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir. Nodülün merkezinde nekroz odağı olup, etrafında kronik inflamatuvar hücrelerle çevrili vasküler inflamasyon mevcuttur. Nodüller, ekstansör yüzeyler ve eklemler üzerinde, kronik mekanik travma uğrayan bölgelerinde (dirsek, burun ve topuk) ve parmakların deri altı dokusunda oluşur. Nodül oluşumu bazen metotreksat tedavisi sırasında ilerleme gösterebilir. Romatoid nodüller, gut tofüsü ile karışabilir; bu yüzden kristal incelemesi için aspirasyon gerekebilir ⁸⁴. Nodüller, hastalık aktivitesi, şiddeti, seropozitiflik, eklem dışı belirtilerle ve prognozun daha kötü olmasıyla ilişkilidir ⁸⁸.

RA'da seropozitiflik, kadın cinsiyet, sigara içilmesi, grafide erken erozyon görülmesi kötü prognostik faktörlerdir. Erken ve düzenli tedavi ile düşük hastalık aktivitesinin oluşması ve sigarayı terk etmek ise hastalığın seyrini düzeltir.

2.5.1. Eklem Tutulumları

RA'da eklem muayenesinde sinoviyal hipertrofiye bağlı olarak yumuşak 'hamur' kıvamında bir his oluşur. Bununla birlikte, eklemlerde kızarıklık belirtisi genellikle yoktur ⁸⁴. Eklemde kızarıklık olduğunda ise gut gibi kristal artropatiler ve septik artrit gibi farklı hastalıklar düşünülmelidir.

a-) El- El bileği: RA'nın tipik erken tutulum yeridir. Elde özellikle MKF, PİF ve el bileği eklemleri tutulur ⁸⁶. DİF tutulumu çok nadirdir ⁸⁹. Sinovitin eşlik etmesi ile birlikte palpasyonda fuziform şişlik oluşabilir. Eşlik eden hareket bozukluğu olabilir. Erken dönemde kemikte radyolojik bulgulara neden olmaz. Zamanla, MKF ve PİF eklemlerde erozyonlar oluşur. Geç dönemde parmak eklemleri ve tendonların hasarı ile birlikte çeşitli deformiteler meydana gelir ⁸⁶. ‘Düğme iliği deformitesi’, PİF eklem fleksiyonu ve DİF eklem hiperekstansiyonu sonucu oluşurken; ‘Kuğu boynu deformitesi’ ise MKF eklem fleksiyon kontraktürü, PİF eklemlerde hiperekstansiyon ve DİF eklemlerde fleksiyon ile meydana gelir. Ayrıca başparmakta ‘Z deformitesi’ gelişebilir.

Parmakların ekstansör yönü üzerinde romatoid nodüller oluşabilir. Elin fleksör grubunda tenosinovit yaygındır ve bu durum “tetik parmak” durumuna yol açabilir ⁸⁴. El bileğinde ulnar stiloid bölgede sinoviyal proliferasyon oluşur. Zamanla radyoulunar bağın laksitesine neden olur. Bu duruma ‘piyano tuşu deformitesi’ denir. Oluşan sinovit ile el bileği seviyesinde median sinirin tuzaklanması sonucu karpal tünel sendromu gelişebilir. Ekstensor karpi ulnaris tendonu ve el bileğinin dorsal yönünde ekstansör digitorum communis kılıfları, RA'ya özgü olarak tutulur. Hastalık ilerledikçe tendonlarda kısılıklar ve rüptürler görülebilir ⁸⁴. Oluşan tüm bu durumlar neticesinde elin palmar kavrama, parmak ucu tutma ve diğer yeteneklerinde kayıplar oluşabilir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerini (yemek yeme, banyo yapma, kişisel temizlik vb.) gerçekleştirmesinde zorluklara yol açar.

b-) Ayak: MTF eklemlerin sinoviti, RA'nın erken belirtilerindendir. Radyolojik olarak kemikte erozyonlar ve osteoporoz görülebilir. Muayenede, MTF eklemlerinin presyonu veya ön ayakların sıkılmasıyla hassasiyet ortaya çıkar (Squenze testi). Ayak parmaklarının proksimalinde ve ayak dorsumunda şişlik görülebilir. Eklem tutulumu ağrılıdır ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Hastalık ilerledikçe, metatarslar sublukse olur. Hastalığın geç dönemlerinde ayakta pes planus ve valgus deformitesi gelişebilir ^{84,86}.

c-) Diz: Hastaların %70-80'ini etkiler. Erken bir hedef olmamasına rağmen, ilerleyen hastalık dönemlerinde tutulum olabilir. Popliteal fossada baker kisti görülebilir ve bu kistin nadir de olsa rüptürü ile derin ven trombozuna benzer klinik

oluşabilir. Kronik hastalık ile birlikte kuadriseps kası atrofisi ve fleksiyon kontraktürleri de gelişebilir ^{84,86}.

d-) Kalça: Erken tutulumu nadirdir ancak; hastalarının %50'sinde ciddi sakatlıkla sonuçlanabilir. Oluşan sekonder osteoartrit ile birlikte total kalça replasmanı gerekebilir. Kalça ağrısı, uyluk lateraline ve kasığa yayılabilir. Bazen trokanterik, iliak veya iskiyal bursitler görülebilir. Bursit bölgelerinde şişlik ve presyonla hassasiyet olabilir. Muayene sırasında ağrı ve kısıtlılık oluşabilir. Aniden oluşan kalça ağrısı ve uzun süreli steroid kullanım öyküsü, avasküler nekrozu veya kırık oluşumunu akla getirmelidir. Kalça tutulumu olan hastalarda prognoz daha kötü seyreder ^{84,86}.

e-) Omuz: Glenohumeral eklem, rotator manşet tendonları, biceps tendonu ve akromioklaviküler eklem tutulabilir. Omuz ağrısı genellikle proksimal deltoid bölgesinde olup yayılım da gösterebilir. Diğer eklemlerdeki gibi belirgin efüzyon görülmesi nadirdir. RA'da omuz tutulumu ile muayenede tüm yönlerde eklem hareket kısıtlılığı görülebilir. Rotator manşet hasarı, hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilen sıklıkla önemli bir morbidite nedenidir. Omuz tutulumu, hastalığın kötü seyrettiğinin işaretidir ^{84,86}.

f-) Dirsek: Tam ekstansiyon kaybı, dirsek tutulumunun ilk belirtisidir. Supinasyonda güçlük yaşanması radyal başının tutulumuna işaret eder ⁸⁶. Olekranon bursasında şişlik ile birlikte bursit görülebilir. Dirsek ekstansör bölgesinde romatoid nodüller daha sıktır ⁸⁴.

g-) Spinal tutulum: Romatoid artritteki omurga tutulumu çoğunlukla servikal omurga ile sınırlıdır. Lomber, torakal, sakral omurgalar nadiren tutulur. Bazen servikal EHA'larda tüm yönlerde kısıtlılık oluşabilir. En tehlikeli durum ise atlantoaksiyel subluksasyon gelişmesidir. Bu durumda servikal kord bası altında kalabilir. Baş ağrısı, boyun ağrısı, başın düşebileceği hissi, parestezi, halsizlik, geçici iskemik ataklar, anal ve üriner inkontinans gibi klinik bulgular söz konusu olduğunda servikal tutulum açısından ileri inceleme yapmak gerekebilir ⁸⁴. Ağız açık, boyun fleksiyonda iken çekilen lateral grafide odontoid (C2) projesi ile atlas (C1) arkusu arasında 3 mm'den fazla ayrılma olması subluksasyon lehine değerlendirilebilir. 8 mm'den fazla olması durumunda cerrahi müdahale gerekebilir ⁹⁰.

h-) Temporomandibular eklemler: RA'da bu eklemler sıklıkla etkilenir. Ağız açma sırasında ağrı, kulağa ve yüze yayılan ağrı olması, ağız açma ve kapama sırasında krepitasyon hissedilmesi tipik klinik özelliklerdendir. Temporomandibular eklemlerin artritisi sırasında hasta çiğneme sırasında belirgin zorlanır ⁸⁶.

i)- Krikoaritenoid eklem: Ses kısıklığı, üst hava yolu tıkanıklığı, boğazda ağrı, disfaji ve stridor bu eklemlerdeki artritinin klinik özelliklerindendir ⁸⁶.

2.5.2 Eklem dışı tutulumlar

Romatoid artritte, yorgunluk ve kilo kaybı hastalık erken döneminde ortaya çıkabilir ⁹¹. Ekstraartiküler belirtiler, hastalığın seyri esnasında hastaların yaklaşık % 40'ında görülür ^{92, 93}. Eklem dışı ağır hastalık (vaskülit, vaskülit ile ilişkili nöropati, perikardit, plörit, glomerülonefrit, sklerit/ episklerit, Felty Sendromu) insidansı, RA tanısı olan popülasyonda 100 kişi/yıl için 1 olarak tespit edilmiştir ^{92,94}. Ekstraartiküler hastalığı olanlarla, olmayan hastalar kıyaslanınca mortalite riski beş kat artar ⁹². Sigara içilmesi, romatoid faktör ve ACPA pozitifliği ayrıca HLA-DRB1 genlerinin olması eklem dışı hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktörlerdendir ⁹⁵⁻⁹⁷. Ekstraartiküler hastalık ile ilişkili mortalite son yıllarda bir miktar azalmış görünmektedir ⁹². Bu durum, modifiye edici tedavilerin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğini düşündürmektedir ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

a-) Cilt tutulumu: Romatoid nodüller, RA'da en sık görülen cilt bulgularıdır. Özellikle RF (+) pozitif hastalarda daha sık görülürler. Erken RA'da, ciddi eklem dışı belirtilere neden olurlar ¹⁰¹. Nodüller genellikle dirsekler, parmak eklemleri, iskiyal ve sakral çıkıntılar, oksiput ve aşil tendonu gibi basınç bölgelerinde gelişir. Altta yatan periostuma çok sıkı yapışır ¹⁰². Histolojik olarak merkezde fokal fibrinoid nekrozun etrafını çevreleyen fibroblastlar vardır. Romatoid nodüllerin, küçük damar vaskülitinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir ¹⁰¹. Bunların varlığı, ekstraartiküler bulgular ile ilişkilidir ¹⁰³. Subkütanöz nodüller, hastalık modifiye edici ilaçlarla gerileyebilir. Paradoksal olarak, metotreksat kullanımı ile hastalığın bulgularında azalma olmasına rağmen, özellikle parmak tendonları üzerindeki nodüller artabilir. Diğer deri lezyonları arasında, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenosum gibi nötrofilik dermatozlar bulunur ¹⁰².

Raynaud fenomeni, soğuk veya emosyonel strese yanıt ile ekstremitelerde (el ve ayak parmaklarında) trifazik renk değişimlerine neden olan vazospastik bir bozukluktur ve RA hastalarının %5-17'sini etkiler ¹⁰⁴. Genellikle iyi seyirlidir ve nadiren ülserasyon ile iskemik kangrene neden olur ¹⁰⁰.

b-) Hematolojik tutulum: RA hastaları ya tanı anında ya da hastalığın seyri sırasında hematolojik anormalliklerle başvurabilirler ¹⁰¹. Hematolojik bulgular, anemi, nötropeni, trombositopeni, trombositoz, eozinofili ve hematolojik maligniteler şeklindedir ¹⁰⁵.

Anemi, RA'nın en yaygın eklem dışı bulgularından birisidir ¹⁰¹. RA'da aneminin nedeni, multifaktöriyeldir. Hastalık aktivitesi, ilaçla indüklenen durum, beslenme durumu, gastrointestinal kanama, kemik iliği supresyonu ve inefektif eritropoez anemi nedenidir ¹⁰⁶. Dalakta ve sinovyada kırmızı kan hücrelerinin fagositozu da anemiye derinleştirir. Anemi sıklıkla normokrom ve normositer şeklindedir. RA'daki anemi derecesi genellikle hastalık aktivitesi ilişkilidir. İnflamasyonun neden olduğu anemi, romatoid artrit tedavisi ile düzelip gerileyebilir ¹⁰². İnefektif eritropoezde ise, eritropoietinin uygulanması, anemiye düzeltebilir ¹⁰⁷.

Romatoid artrit eozinofili, aktif hastalığı veya ilaçlara aşırı duyarlılığı yansıtmaktadır ¹⁰⁸.

Trombositoz, aktif RA'da sık görülen bir bulgudur ve aktif şiş eklem sayısı ile ilişkilidir ¹⁰⁹.

RA'da lenfadenopati sık görülür. Histolojik inceleme genellikle benign foliküler hiperplazi şeklindedir. Ancak RA hastalarında, genel popülasyona göre Non-Hodgkin lenfoma riskinde artış olur.

Felty sendromu; RA, splenomegali ve lökopeni ile karakterizedir. Genellikle uzun süreli hastalığı olanlarda görülür ⁸⁶. Hastaların % 1'inden azında tespit edilir ve sıklıkla agresif hastalık ile ilişkilidir ¹¹⁰. Felty sendromlu hastaların yaklaşık %75'inde kutanöz nodüller vardır. Lökopeniden dolayı bakteriyel enfeksiyonlar sık görülür, bu durum mortaliteden sorumludur. Felty sendromlu hastalarda lenfoproliferatif ve diğer

malignitelerin gelişim riski artmıştır ¹⁰². Tedavide metotreksat, parenteral altın, glukokortikoidler, granülosit koloni uyarıcı faktör kullanılıp ve splenektomi yapılabilir ^{102,111,112}. Splenektomiden sonra enfeksiyon riski yüksek olduğundan dolayı, splenektomi bir tedavi seçeneği olarak nadiren düşünülmüştür ¹¹⁰. Bazı araştırmacılar Felty sendromunda rituximab ile yanıt aldığını bildirmiştir ¹¹³.

c-) Karaciğer tutulumu: Aktif romatoid artrit, anemi, trombositoz ve artmış eritrosit sedimentasyon hızına paralel olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış olabilir. Hastalığın tedavisi ile inflamasyonun kontrolü sağlanınca karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler düzelebilir ¹⁰². Hepatomegali ve karaciğerin diğer tutulumları, Felty sendromlu hastaların %65'inde görülür ¹¹⁴.

d-) Pulmoner tutulum: RA'da pulmoner tutulum her zaman klinik olarak tanınmasa da sık görülür ¹¹⁵. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte plevral hastalık yaygındır. Otopsi çalışmaları, olguların %50'sinde plevral lezyon olduğunu ancak sadece %10'unun klinik olarak saptandığını bildirmiştir ^{92,116}. RA ayrıca interstisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları tutulumu olarak farklı tablolarla karşımıza çıkabilir ¹⁰². Plevral efüzyon örneklemeleri eksüdatif vasıfta olup, yüksek protein ve LDH, miks karakterde hücreler içerir. Glikoz konsantrasyonları genellikle 25 mg/dL'den düşüktür ¹⁰². Parenkimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatik olmakla birlikte, ekstrapulmoner nodülleri olanlarda ve RF pozitif hastalarda daha sık görülür ^{93,117,118}. 'Caplan sendromu' RA'lı hastalarda pnömokonyoz ve periferik akciğer alanına dağılmış 1 cm'den daha büyük birçok nodülle karakterizedir. Bu sendrom, kömür tozuna uzun süre maruz kalan bireylerde görülür, ancak silika ve asbeste maruz kalma da bu hastalarda pulmoner nodüloza yol açabilir ¹⁰². Bir diğer pulmoner tutulum şekli interstisyel akciğer hastalığıdır. İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH), erkeklerde ve sigara içenlerde daha yaygındır. En sık rastlanan radyografik bulgu, asimetrik bilateral baziler interstisyel anomalilerdir. Başlangıçta görüntülemelerde bilateral alveolar infiltratlar olarak da görünebilir. İlerleyici hastalık döneminde ise retikülonodüler şeklinde tutulum olur ¹⁰². RA'daki pulmoner fibrozisin klinik özellikleri ve seyri idiyopatik pulmoner fibrozis ile benzerdir; ancak RA'da immünsüpresyona yanıt daha iyidir ¹¹⁹. Tedavi esas olarak sistemik steroidler ve siklofosfamid kullanılır ¹²⁰.

e-) Kardiyak tutulum: RA'da kronik inflamasyon, vaskülit, nodül oluşumu, amiloidoz, serozit, valvülit ve fibrozis mekanizmaları, kardiyak tutulumu neden olur^{96,121}. Perikardit genellikle asemptomatik olmakla birlikte en sık görülen kardiyak tutulumdur. Elektrokardiyografik değerlendirmede ve otopsi çalışmalarında hastaların %50'sinde bulunur¹²². Perikard sıvısının analizi, plevral efüzyonlardaki gibidir. Hafif hastalığı olan semptomatik hastalar genellikle steroidlere iyi yanıt verir¹⁰². Tekrarlayan perikardiyal efüzyonda, siklofosamid veya diğer immünsüpresif tedavi gerekli olabilir¹²⁰. Kardiyak tutulum, genellikle nodülleri olan RF pozitif hastalarda görülür¹²³.

f-) Oküler tutulum: Oftalmik romatolojik sorunlar arasında sekonder Sjögren sendromu, episklerit, sklerit, keratit ve retinopati yer alır¹²⁰. RA hastalarında yapılan bir çalışmaya göre, oküler tutulum %27 oranında tespit edilmiştir¹²⁴. RA'da en yaygın oküler tutulum, hastaların en az %10'unu etkileyen keratokonjunktivitis sicca'dır. Semptomların şiddeti artritin şiddeti ile ilişkili olmayabilir.

Episklerit genellikle RA aktivitesi ile korelasyon gösterir. Nodüler veya diffüz olabilen bu süreç akut olarak gelişir. Göz kızarıklığı ve ağrıya neden olurken; nadiren görme keskinliğinde değişikliklere neden olur. Sklerit episkleritden daha az sıklıkta görülür. Vaskülit, uzun süreli artrit ve aktif eklem iltihabı ile ilişkilidir. Skleritin tedavi edilmemesi durumunda skleromalaziye ilerleme görülebilir¹⁰². Tedavide anti-enflamatuar ilaçlar, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) kullanılabilir¹²⁰. Son zamanlarda, TNF-alfa inhibitörleri ve anti-CD20 ile yapılan biyolojik tedavilerle, oküler komplikasyonlar önemli ölçüde iyileşmiştir¹²⁵⁻¹²⁷.

g-) Nörolojik tutulum: RA'nın nörolojik komplikasyonları hastaların %1'ini etkiler ve nadirdir. Periferik ve santral sinir sisteminde farklı tutulumlar yapabilir¹²⁸. Periferik sistemde, yaygın sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks yapabilir. Altta yatan mekanizma, iskemik nöropati ve demiyelinizasyon ile sinirlerin vasa vazorumunun küçük damar vaskülitidir¹⁰¹. Atlantoaksiyal subluksasyonun neden olduğu servikal miyelopati, aktif ve uzun süreli RA hastalarında görülür^{93,129,130}. Bu komplikasyon genellikle cerrahi müdahale gerektirir¹⁰². RA'da merkezi sinir sistemi vaskülitisi son derece nadirdir. Vaka bildirimleri baş ağrılarının,

meningoensefalopatinin, nöbetlerin, nöropsikiyatrik semptomların ve tekrarlayan fokal nörolojik defisitlerin başlıca klinik belirtiler olduğunu göstermiştir ¹²⁰.

h-) Kas tutulumu: RA'daki kas güçsüzlüğü genellikle eklem tutulumu ile ilişkili kas atrofisine bağlıdır. Beslenme sorunları, ilaç ve nörolojik disfonksiyon katkı sağlar. Kas liflerinde lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile seyreden nadir bir inflamatuvar miyopati tanımlanmıştır. RA, diğer sistemik hastalık belirtileri olmadan idiopatik inflamatuvar miyopatiyle birlikte de olabilir ¹⁰².

i-) Böbrek tutulumu: RA'da renal tutulum nadirdir. Çoğunlukla, iatrojen olarak ilaçlarla (örneğin steroid olmayan anti-inflamatuvar ajanlar ve DMARD'lar) ile indüklenir ¹²⁰. Böbrek biyopsisinde en sık görülen histopatolojik bulgu mezanjial glomerülonefrit iken, nefritik sendromlu hastalarda ise amiloidozdur ¹⁰¹. Amiloid birikimi ile neticelenen sürecin en önemli risk faktörleri; uzun süredir devam eden aktif hastalık (7-10 yıl) ve tedaviye zayıf yanıtıdır ¹³¹.

j-) Sistemik romatoid vaskülit: Ekstraartiküler tutulumların çoğunluğu romatoid vaskülitin bir çeşidi olarak düşünülebilir ¹²⁰. RA hastalarının %1 ile %5'ini etkiler. Çeşitli kutanöz ve organa özgü tutulumlara neden olabilir ¹³². Eklem tutulumuna bakılmaksızın, RF pozitif RA hastalarını daha çok etkilemektedir ¹²⁰. Romatoid vaskülitler herhangi bir organda ortaya çıkabilir. Ancak vakaların yaklaşık %90'ında kutanöz lezyonlar (örn. Fokal dijital iskemi, derin kutanöz ülserler, peteşi, purpura, periferik gangren) bulunurken, %40'ında periferik sinir lezyonları (mononöritis multipleks, duysal simetrik nöropati) vardır ¹³³. Bu durumlarda öncelikle diyabet, ateroskleroz veya enfeksiyon dışlanıp mümkünse küçük damarlarda akut nekrotizan arteritin varlığını tespit için histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Romatoid vaskülitlerin tedavisi, steroidler ve sitotoksik ilaçlara dayalı olarak büyük ölçüde ampiriktir ¹²⁰. Rituksimabın; siklofosfamide yanıt vermeyen, romatoid vasküitle ilişkili ülserlerin tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir ^{134,135}.

2.6. LABORATUAR BULGULARI

Romatoid artrit için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamakla birlikte, başvuran hastanın anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar bulguları ve görüntülemesiyle sağlıklı kararlar alınıp ideal tedavi yaklaşımı sağlanabilir.

Tam kan sayımında, sıklıkla kronik hastalık anemisi görülür. Kullanılan SOAİ ilaçlar neticesinde gastrointestinal kanamlara bağlı olarak demir eksikliği anemisi olabilir. Kullanılan immüsupresyon ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması ile lökopeni, anemi ve hatta bazen üç hücre serinin birlikte azaldığı pansitopeni de görülebilir. Steroid kullanımına bağlı nötrofilik lökositöz olabilir. RA'ya sıklıkla reaktif trombositöz eşlik eder.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), inflamatuvar durumlarda ve enfeksiyöz süreçlerde artar. ESH, spesifik değildir. Basit ve ulaşılabilir bir test olmasından dolayı hastalığın takibinde rahatlıkla kullanılır. Hastalık aktivite skorlarında (örneğin DAS28) kullanılabilir. Üst sınırın değeri, yaklaşık olarak erkeklerde yaşı yarı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısıdır.

CRP'nin, ESH'dan daha duyarlı ve daha güvenli bir akut faz reaktanı olduğu söylenebilir. CRP seviyesi, inflamatuvar hasarın başlamasından yaklaşık 6 saat sonra yükselmeye başlar. 24-72 saatte pik değere ulaşırken; ESH'nin yükselmesi bir haftayı aşabilmektedir. Ters, iyileşme sürecinde de gözlenebilmektedir. Ancak, tanı, tedaviye yanıt ve izlem sürecinde ESH ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi daha sağlıklı olacaktır.

Romatoid faktör (RF), IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur. Tanıda sık kullanılır. RA'ya spesifik değildir¹³⁶. Romatoid artritli hastaların %70- 80'inde pozitifdir¹³⁷. RF birçok kronik inflamatuvar durumda (bakteriyel endokardit, hepatit B ve C, tüberküloz ve kronik bronşit gibi uzun süreli enfeksiyonlar, silikozda) pozitif olabilir. Bununla birlikte, daha yüksek RF titresi ile özgüllük artar ve böylece daha kullanışlı bir laboratuvar aracı haline gelir. Rituksimab tedavisi ile B hücreleri hedef alınıp, RF titreleri azalabilir¹³⁶.

Sitrulin, filagrin molekülünde aminoasit yapısında bulunur. Sirküler peptid içeren sitrulin antikorları (anti-CCP), RA'da, RF'den çok daha spesifik bir testtir. anti-CCP antikorları sıklıkla IgG sınıfındadır ve RA için %97 oranında özgüldür ¹³⁷. Birçok çalışma, hastalığın başlangıcından on yıl öncesine kadar ACPA'ların pozitif olduğunu göstermiştir. Erken farklılaşmamış artritli hastalarda ACPA'lar pozitif bulunduğunda, eroziv RA şeklinde seyredeceği düşünülür ¹³⁸.

Sinovyal sıvı, aktif artritli eklemlerde artar. Yapılan analizde sıvı eksuda vasfında olup rengi 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 düşük veya aynı seviyededir ¹³⁹.

2.7. GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme, eklem şikayetleri olan hastaların tanı ve takiplerinde önemli bir rol oynar. Belirsiz ve kafa karıştırıcı klinik bulguları olan hastalar, daha kesin ve zamanında tanıya ulaşmak için spesifik görüntüleme bulgularına sahip olabilir. Romatoid artrit tanı amaçlı görüntülemesi, eklem tutulumunun şiddetini ve derecesini kavramaya yardımcı olup, tedaviye olan yanıtın izlenmesinde de yardımcı olmaktadır ⁹⁰.

RA'nın görüntülemesinde, periartiküler osteoporoz, kemik erozyonları, sinoviyal kist ve romatoid nodül oluşumu ile birlikte periartiküler yumuşak doku şişliği görülebilir. Genellikle en erken değişikliklerin görüldüğü yer el, el bilekleri ve ayaklardır. İki taraflı ve simetrik ⁹⁰.

2.7.1 Konvansiyonel Radyografi

Konvansiyonel radyografi, uzun zamandan beri kullanılan, kolay ulaşılabilen, ucuz ve hızlı sonuçlanan bir görüntüleme yöntemidir. Bundan dolayı eklem hastalıklarının görüntülenmesinde ilk olarak bu yöntemle başlanmalıdır. İyi çekilmiş, yüksek kaliteli radyografiler, hastalığın şiddetini ve derecesini belgeleyen ossöz ve yumuşak doku değişikliklerini gösterir. Takip filmleri, hastalık progresyonu veya remisyonunun değerlendirilmesini sağlar ⁹⁰.

Eklem sıvısı, sinovit ve periartiküler ödem ile ilişkili yumuşak doku şişmesi erken radyografik değişiklik olup, proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde ve ulnar stiloid proçeste görülebilir.

Eklem çevresindeki dokulardaki ödem ve çevre tendon demetleri içinde sinoviyal sıvının birikmesi ile karakterizedir.

Periartiküler osteopeni, ağrı sonucunda mobilize olmamaya bağlı oluşmaktadır.

Eklem aralığında daralma, eklem kıkırdağının zayıflaması ile ortaya çıkar.

Erozyonlar, genelde marjinal zonda oluşmaya başlar. Çünkü kıkırdağın en ince olduğu ve sinoviya ile en fazla temas olunan bölge orasıdır. Erozyonlar el bileğinde (genellikle pisiform, triquetrum ve ulnar styloid) ve ikinci metakarpofalangeal ekleminde en erken ortaya çıkmaktadır.

Geç dönemde sublüksasyon, lüksasyon, çeşitli deformiteler ve ankiloz gözlenebilmektedir^{90,140}.

2.7.2 Ultrason

Ultrasonografi, özellikle Avrupa'da olmak üzere RA hastalarının değerlendirilmesinde giderek daha fazla kabul gören nispeten düşük maliyetli bir modalitedir. Deneyimli ellerde, yumuşak doku yapılarını değerlendirmek ve sıvı birikimleri ile kas ve tendon bütünlüğünü bakmak için ultrasonografi kullanılabilir. Kas/tendon sublüksasyonları, dislokasyonları ve tenosinovitin değerlendirilmesi için kullanılır. Hasta hareketi ile gerçek zamanlı olarak yapılabilir ve kontralateral taraf ile hızlı bir şekilde karşılaştırma imkânı vardır. Ultrason rehberliğinde efüzyonlar, koleksiyonlar aspire edilip aynı anda medikal tedavi için ilaç enjekte edilebilir. Bununla birlikte, ultrasonografi, özellikle erken erozif hastalığın değerlendirilmesinde, artiküler yüzey kıkırdak anormalliklerini incelemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu açıdan konvansiyonel radyografiden daha duyarlıdır^{90,141}.

2.7.3 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Osseöz yapıları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Kas, bağ ve eklem yapılarının görüntülenmesi sınırlıdır. İyonize radyasyon içermesi en önemli dezavantajdır. Eldeki erken erozyonların saptanmasında MRG'den daha duyarlıdır^{90,142}. Steroid kullanımına bağlı femur başının aseptik nekrozunu tespit etmek için kullanılabilir.

2.7.4 Magnetik rezonans (MR)

MRG, iyonize radyasyon kullanılmaması avantajıyla birlikte, kemik, eklem yapıları ve yumuşak dokuları en iyi şekilde görüntüleyebilir. MRG, genellikle klostrofobisi olanlar hariç tüm hastalar tarafından iyi tolere edilir. RA'lı hastalarda kemik enfarktüsü, sinoviyal inflamasyona bitişik kemik iliği ödemi optimal olarak görüntülenmektedir. Ayrıca erken sinoviti saptamak, sıklıkla radyo-okült olan erken marjinal erozyonlar ve eklem efüzyonu tespit etmek için kullanılmıştır⁹⁰. Maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajdır.

2.8. TANISI

Romatoid artrit, tanısı koymak için öncelikle hastanın detaylı anamnezinin alınması esastır. Yapılan fizik muayenenin ardından, hastadan istenen laboratuvar tetkikleri ve görüntülemelerinin değerlendirilmesiyle, şüphelenilen durumun desteklenip tanı koyulması neticesinde tedavi kararı alınabilir.

2010 yılına kadar, günlük klinik uygulamada daha çok 1987 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) (Tablo-1) tanı kriterleri kullanıldı. Ancak bu kriterlerin en önemli dezavantajı erken RA hastalarını atlaması idi. Daha çok klinik olarak yerleşmiş RA hastalarını kapsıyordu. Erken RA hastalarında kaçırılan fırsat penceresinden dolayı, medikal tedavi gecikip, neticesinde hastaların morbidite gelişme ihtimali artıyordu. Bu sonuçların tartışılması neticesinde, 2010 yılında ACR/EULAR tarafından yeni sınıflandırma kriterleri (Tablo-2) geliştirildi. Mevcut sınıflandırma kriterleri, skorelama sistemini içerip 6 puan ve üstünde olanlarda ön planda RA düşünülebileceği belirtildi. Bu sınıflandırma kriterini kullanmak için aktif sinovit

varlığının olması ve hastanın klinik durumunu açıklayacak başka hastalıklarının olmaması ön şartına bağlandı.

Tablo-1. 1987 ACR Romatoid artrit tanı kriterleri

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 (PİF, MKF, MTF’de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)
5. Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller.
6. RF pozitifliği: Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi.
7. Radyolojik bulgular: Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA’nın tipik erozyonların gösterilmesi

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

Tablo-2. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

	Puan
1. Eklem tutulumu (0-5) *	
1 büyük eklem	0
2-10 arası büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil)	3
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
2. Seroloji (0-3) **	
Negatif RF veya negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya Düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	3
3. Akut faz reaktanları (0-1)	
Normal ESH veya normal CRP	0
Anormal ESH veya anormal CRP	1
4. Semptom süresi (0-1)	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

*DİF, 1. karpometakarpal ve 1. metakarpofalangeal dahil edilmemiştir.

*Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5 MTF, el bileği ve başparmak interfalangeal eklemi

*Büyük eklemler: Omuz, dirsek Kalça, diz, ayak bileği

**Negatif: <laboratuar üst sınırı

**Düşük pozitif: $\leq$ laboratuar üst sınırının 3 katı

**Yüksek pozitif: >laboratuar üst sınırının 3 katı

1987 ve 2010 yılında yayınlanan bu kriterleri karşılaştırarak inceleyen bir çalışmada 1987 kriterlerine göre, 2010 kriterlerinin duyarlılığının daha yüksek, özgüllüğünün daha düşük olduğu tespit edilmiştir ¹⁴³.

Romatoid artrit ile eklem ağrısı ve/veya eklem şişliği yapan tüm hastalıklar karışabilir. Dolayısıyla dikkatle inceleme sonucunda ayırıcı tanısının yapılması önemlidir.

Ayrıcı Tanı:

- 1- Eroziv inflamatuvar osteoartrit
- 2- Kristal artropatiler (Gut, Psödogut)
- 3- Bağ doku hastalıkları (Sjögren, SLE, Polimiyalji romatika, Skleroderma, Polimiyozi vb.)
- 4- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit)
- 5- Sarkoidoz
- 6- Erişkin still hastalığı
- 7- Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu)
- 8- Fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu ¹³⁹.

2.8.1 Hastalık aktivitesinin belirlenmesi

Eklem şişliği ve hassasiyeti, ağrı, hastalığın hasta tarafından global değerlendirilmesi, hastalığın doktor tarafından global değerlendirilmesi ve akut faz yanıtı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılır. Ayrıca, sabah sertliği, eklem sıkma ağrısı ve yorgunluk gibi çeşitli başka parametreler de mevcuttur ¹⁴⁴.

Eklem şişliği ve hassasiyetin değerlendirilmesi RA hastalarında vazgeçilmezdir. Hastanın her başvurusunda mutlaka yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar neticesinde en sık kullanılan, pratik ve yanıltıcı olmayan 28 eklem muayenesi yöntemidir. 28 eklem muayene yöntemi, değerlendirmenin basit ve hızlı olması ayrıca tüm geçerlilik özelliklerine sahip olmasından dolayı avantajlıdır. Hassas ve şiş eklemler birbirleriyle ilişkili olsa da hassas olanlar ağrı ile daha çok koreledir ve değişime daha duyarlıdır. Şiş eklemler akut faz yanıtı ile daha çok ilişkilidir. Radyolojik progresyon hasarı ile daha çok ilişkili olan ise şiş eklemlerdir. Bu durum RA'nın patolojik mekanizmalarını açıklamaktadır ¹⁴⁴.

Ağrı, çok önemli bir semptomdur. Genellikle 100 mm yatay görsel analog skalada tipik olarak haftalık olarak (VAS) değerlendirilir. ACR, bir uçta “ağrı yok” ve diğerinde “olası en kötü ağrı” ve ara kategorilerin olduğu 10 cm yatay VAS skalası kullanılmasını önerir ¹⁴⁴.

Hasta veya hekim tarafından değerlendirilen global hastalık aktivitesi genellikle 10 cm'lik bir VAS üzerinde hesaplanır. Hastalar, çoğunlukla hastalık aktivitelerini kendilerini takip eden doktorlardan daha yüksek oranda değerlendirir ¹⁴⁴. Bunun en önemli nedeni hastaların, hastalık durumlarını kendi deneyimleri ile ilişkilendirmesi iken; kendilerini takip eden doktorların ise çoğunlukla tüm hastalar ile elde ettikleri deneyimlere göre yapmasıdır ¹⁴⁵. Bu farklılığı ortadan kaldırmak için “ortalama etkisi” ile ilgili görüşler mevcuttur ¹⁴⁴.

RA için en sık kullanılan ve en güvenilir biyobelirteçler, akut faz reaktanları olan CRP ve ESR'dir. Diğer birçok biyobelirteçler, özellikle proinflatuar sitokinler, aktif RA'da hastalık sürecini ve tedaviye cevabı yansıtabilmekle birlikte, akut faz reaktanları tarafından sağlanandan daha iyi veri sunmamıştır. Bununla birlikte, akut faz reaktanları, şiş eklemler ile iyi bir korelasyona sahiptir. Hastalık süreci ilerledikçe akut faz reaktanları, radyografik progresyonla da iyi korelasyon göstermektedir ¹⁴⁴.

DAS-28 skrolama sistemi, hastaların hassas ve şiş eklemleri, akut faz yanıtları, VAS ağrı değerlendirmelerinin kombine edilmesi ile oluşturulmuştur. Bu sisteme göre hastaların 28 eklemi (MKF: 10 eklem, PİF: 10 eklem, bilek: 2 eklem dirsek: 2 eklem, omuz: 2 eklem diz: 2 eklem) detaylı değerlendirilir. Bu skrolama sisteminde en önemli

sorun düşük dereceli sinovitlerin atlanabilmesidir ¹³⁹. Hesaplama neticesinde elde edilen sonuçlara göre hastalık aktivitesinin sınıflandırması Tablo-3'te gösterilmiştir ¹⁴⁶.

Tablo-3. DAS-28 hastalık aktivitesi sınıflandırması

DAS-28 değeri	Aktivite
≤ 2.6	Remisyon
$2.6 < \text{DHA} \leq 3.2$	Düşük hastalık aktivitesi (DHA)
$3.2 < \text{OHA} \leq 5.1$	Orta hastalık aktivitesi (OHA)
> 5.1	Yüksek hastalık aktivitesi

DAS28 değerlendirmesinin karmaşık formül gerektirmesi ve hesaplanmasının zor olması nedeni ile araştırmacılar daha pratik olan ve klinik muayenede kullanılması daha rahat olan çeşitli skorum sistemleri geliştirmiştir. Bunlardan en önemlileri SDAI (Simplified Disease Activity Index) ve CDAI (Clinical Disease Activity Index) 'dir. SDAI ve CDAI başlangıçta klinik pratik kullanım için geliştirilmiş olmasına rağmen yapılan araştırmalar sonucunda geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir ¹⁴⁷.

SDAI hesaplanmasında, 28 eklem muayenesi neticesinde hassas ve şiş olan eklemler, hasta ve doktor global değerlendirilmesi ayrıca akut faz yanıtı olan CRP kullanılır. Formülü, $\text{SDAI} = \text{HES28} + \text{ŞES28} + \text{HGD} + \text{DGD} + \text{CRP}$ şeklindedir. Tablo-4'te sonuçlara göre aktivite sınıflandırması gösterilmiştir ¹⁴⁴.

Tablo-4. SDAI hastalık aktivite sınıflandırması

SDAI değeri	Aktivite
≤ 3.3	Remisyon
$3.3 < \text{DHA} \leq 11$	Düşük hastalık aktivitesi (DHA)
$11 < \text{OHA} \leq 26$	Orta hastalık aktivitesi (OHA)
> 26	Yüksek hastalık aktivitesi

CDAI hesaplanmasında, 28 eklem muayenesi neticesinde hassas ve şiş olan eklemler, hasta ve doktor global değerlendirilmesi kullanılır. Laboratuvar bağımlılığı yoktur. Bundan dolayı çok daha rahat hesaplama yapılabilir. Formülü $\text{CDAI} = \text{HES28} + \text{ŞES28} + \text{HGD} + \text{DGD}$ şeklindedir. Tablo-5'te sonuçlara göre aktivite sınıflandırması gösterilmiştir ¹⁴⁴.

Tablo-5. CDAI hastalık aktivite sınıflandırması

CDAI değeri	Aktivite
<2.8	Remisyon
2.8<DHA≤ 10	Düşük hastalık aktivitesi (DHA)
10<OHA≤ 22	Orta hastalık aktivitesi (OHA)
>22	Yüksek hastalık aktivitesi

Hastaların, Boolean bazlı farklı bir sisteme göre hassas eklem sayısının, şiş eklem sayısının, CRP'nin (mg/dL) ve hasta global değerlendirmesinin (0-10'luk skalada) 1'in altında olmasıyla remisyonda olduğu kabul edilir ¹³⁹.

2.8.2 Yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum değerlendirilmesi

Fiziksel fonksiyonlar, yaşamı idame ettirmek için gereklidir. Romatoid artrit gibi kronik hastalıklar ile mücadele eden insanların bu fonksiyonlarında kayıplar görülür ve böylece yaşam kalitesinde bozulmalar olur.

Hastaların bu durumlarını ortaya koymak için çeşitli formlar geliştirilmiştir. Bu formlardan en sık kullanılan, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon hakkında fikir veren SF-36 (Short fom 36, Kısa form 36) 'dır ¹⁴⁸. Amerika'da genel sağlık taraması anketi olarak uygulanmaktadır ¹⁴⁹. Sağlıklı popülasyonda geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Farklı hasta gruplarında da güvenilirlik çalışmaları başarı ile sonuçlanmıştır ¹⁵⁰. SF-36, Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye çevrilip güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır ¹⁵¹. 36 sorudan oluşan bu anketin içinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji/vitalite, mental durum, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı ve sağlık değişimi parametreleri bulunur.

HAQ (Sağlık değerlendirme anketi), hastaların fiziksel özürlülüğünü ortaya koymak için bir çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır ¹⁵². Romatoloji kliniklerinde ayaktan gelen hastalar için en sık kullanılan sağlık durum anketinin HAQ olduğu gösterilmiştir ¹⁵³. Türkiye'nin de içinde bulunduğu pek çok ülkede geçerlilik çalışması yapılmıştır ¹⁵⁴. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler gibi 8 parametreden oluşan; zorluk derecesine göre 0'dan 3'e kadar 4 farklı seçenek ile elde edilen puanların toplanması neticesinde oluşan

skorlama sistemidir. Puanların artması ile özürlülük artmaktadır. RA'nın sebep olduğu fiziksel fonksiyon kayıplarını gösterse de duygusal ve psikolojik problemler ile ilgili bölümlerinin olmamasından dolayı eksik kalan yönleri vardır ¹⁴⁹.

2.9. TEDAVİ

RA tedavisinde temel amaç, hastalığı remisyona sokup ¹³⁹, hastaya fonksiyonel ve psikolojik destek sağlamaktır. Eklemde inflamasyonun baskılanması, eklem hasarının engellenmesi veya azaltılması hedeflenmelidir. Eğer hastada yoğun tedavilere rağmen remisyon sağlanamıyorsa, en düşük hastalık aktivitesine ulaşmak ikinci hedef olmalıdır ¹³⁹. Yapılan çalışmalar hastalığın ilk iki yıl içinde kontrol edilmemesi halinde yapısal hasarın oluştuğunu göstermektedir ¹⁵⁵. Dolayısı ile hastaya tanı konar konmaz tedavi başlanması gereklidir.

Tedavi planlanması yaparken, fonksiyonel evre, hastalık aktivitesi, eklem dışı tutulumlar ve radyolojik durum ile hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Klinik seyir ve prognoz açısından hastalar birbirinden farklı seyir gösterebileceğinden tedavi kişisel olarak yapılmalıdır ¹³⁹.

RA'nın fonksiyon kaybı yapması muhtemel olmasından dolayı farmakolojik tedavilerin yanında mutlaka rehabilitasyon önerilerinde de bulunup tedavi kombinasyonu sağlanmalıdır ¹³⁹.

Her kronik hastalıkta olduğu gibi, tedavinin ilk basamağı eğitimidir. Hasta ve yakınlarına hastalığın nasıl seyredeceği hakkında detaylı bilgi verilip hastanın tedaviye aktif katılması sağlanmalıdır ¹³⁹.

2.9.1 Non-farmakolojik Tedavi

Hastaya sağlanan ilaç tedavisinin yanında, oluşabilecek kontraktürleri engellemek, deformiteleri azaltmak, kas gücü ve becerileri korumak, hastanın fonksiyonlarını yeniden kazanmasını sağlamak amacı ile geniş kapsamlı rehabilitasyon programı uygulanabilir. Bu amaçla:

- Egzersiz
- Fizik tedavi modaliteleri

- Yardımcı cihazlar
- İş-uğraşı tedavisi
- Hidroterapi-Balneoterapi imkanlarından faydalanılabilir.

Bu uygulamalar hastalık akut, subakut ve kronik olmasına göre planlanabilir.

Akut evrede, eklemler uygun pozisyonda atellenebilir. İstirahat egzersiz ile dengelenmelidir. Soğuk uygulama ve analjezik akımlar ile eklemdaki ağrılar kontrol edilebilir. Ayrıca hafif-pasif EHA (eklem hareket açıklığı) egzersizleri uygulanır (günde 2 kez 2-4 tekrar ile).

Subakut evrede, geceleri atel uygulama, yüzeyel ısıtıcılar, aktif-yardımlı egzersizlere geçilip, su içi egzersizler başlatılıp, adaptif yardımcı cihazlar önerilebilir.

Kronik evrede, aktif artrit olmadığı dönemlerde hafif germe egzersizleri ile kontraktürleri açma, egzersizden önce yüzeyel ve derin ısıtıcı kullanılabilir. Analjezik akımlar ile ağrı kontrolü sağlanır. Yavaş yürüme, yüzme, bisiklet gibi aerobik egzersizler önerilebilir ¹³⁹.

İş-uğraşı tedavi planlanmasında hastanın yaşadığı ve çalıştığı ortam modifiye edilebilir. Hasta, günlük yaşamda, aşırı yüklenmelerden kaçınmalıdır. Yürüme sırasında alt ekstremitayı destekleyecek yardımcı cihazlar (baston, koltuk değneği, yürüteç vb.) önerilebilir ¹³⁹.

Hidroterapi-Balneoterapi, yaygın kontraktürleri olanlarda tercih edilebilecek yöntemlerdendir. Hidroterapi ile eklemlere binen yük azalır. Oluşan hidrostatik basınç ile ödem azalır. EHA yapmak kolaylaşır. Modern balneoterapide, kaplıca, çamur tedavileri uygulanabilir. Eğer remisyon sağlanmamışsa kaplıca tedavisi kontrendikedir ¹³⁹. En az üç aydan beri devam eden remisyonu olan hastalara önerilebilir ¹⁵⁶.

2.9.2 Farmakolojik Tedavi

a-) Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) : Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ön planda olan bu ilaçların RA tedavisinin bir parçası olduğu düşünülmektedir. Etkilerini, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile sağlar. Kas-iskelet sistemi ilişkili ağrılarının kontrol altına alınıp, semptomatik rahatlama sağlaması

en önemli etkisidir. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin hastalık modifiye edici özellikleri yoktur. Bundan dolayı romatoid artritte yapısal hasarın ilerlemesini durduramazlar ¹⁵⁷. En önemli yan etkileri gastrointestinal, renal, kardiyak yan etkilerdir. Bu yan etkilerden dolayı, bu ilaçların en kısa zamanda ve en düşük dozda kullanılıp, kısa sürede kesilmesi çok önemlidir ¹⁵⁵.

b-) Glukokortikoidler: RA için tedaviye yardımcı güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır. Özellikle hastalığın başlangıcında ve aktif olduğu durumlarda yararlıdır. Çünkü hastalığın başlangıcında, hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) başlanıncaya kadar ağrı ve sinoviti hızlı bir şekilde kontrol altına alıp, hastaların semptomlarını azaltmaktır. Etkisini, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek gösterir. Yan etkileri çok fazla olduğundan hiçbir zaman monoterapi olarak verilmemelidir. Yapılan bir meta-analizde, glukokortikoidlerin, DMARD'ların ve biyolojik ajanların radyolojik hasarı azalttıkları tespit edilmiş; bu açıdan etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir ¹⁵⁸. Ancak yan etkileri çok fazla olmasından dolayı, genel olarak en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Oral, intraartiküler, intravenöz ve intramusküler uygulaması yapılabilir. İntraartiküler uygulama yapılması için az sayıda eklem tutulumu olmalıdır. En önemli yan etkileri, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, katarakt, gastrointestinal kanama ve kardiyovasküler risk artışıdır ^{155,159,160}.

c-) Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD): Romatoid artrit tanısı konar konmaz başlanması gereken asıl önemli ilaç grubudur. Çünkü eklem hasarını önleyici, hastalık aktivitesini kontrol altına alması, radyolojik progresyonu azaltıcı ve fonksiyonel durumu iyileştirici etkileri vardır. Bu grubun en önemli ilaçları, metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin ve sülfasalazindir.

-Metotreksat (MTX): Folik asitin yapısal analogu olan MTX, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek pürin nükleotidlerini ve dolayısı ile pirimidin nükleotidlerinin sentezini azaltıp etki eder. Hücrelerin bölünmesi için gerekli yapısal moleküller üretilmeyeceğinden dolayı hücrelerin çoğalması azalır. İnflamasyonda lenfositlerin proliferasyonunu azaltır. Haftalık oral veya subcutan uygulaması yapılabilir. En önemli yan etkileri, karaciğer toksisitesi, alopesi, mukozal ülserler, bulantı, kusma ve sitopenidir ¹⁶¹. Folik asit takviyesi MTX'in antiproliferatif etkilerinden olan gastrointestinal ve hepatik yan etkileri azaltır, ancak tedavide önemli olan

antiinflamatuvar etkilerini azaltmaz ¹⁶². Karaciğer fonksiyon testlerinde üç kattan fazla yüksekliklerde MTX kesilmeli, buna rağmen yükseklik sebat ederse karaciğer biyopsisinin yapılması düşünülmelidir ¹⁶³. Tedavide altın standart olmakla birlikte monoterapi olarak kullanılabilir. Genelde 7,5-15 mg/ hafta ile başlanıp gereğinde kademeli olarak 25-30 mg' a kadar arttırılabilir ¹⁶¹. Ayrıca diğer DMARD'larla veya biyolojik ajanlarla kombine edilerek de kullanılabilir. MTX'in teratojenik etkileri mevcuttur ¹⁶⁴. İlaç grubu X kategorisindedir. Bundan dolayı fertil dönemdeki kadınlara reçete edilirken bilgilendirme yapıp etkin kontrasepsiyon yöntemleri teşvik edilmelidir ¹⁶¹.

-Leflunomid: Leflunomid, pirimidin sentezini dihidrooratat dehidrojenaz düzeyinde inhibisyon yaparak, T hücre proliferasyonunu baskılar. Orta veya yüksek hastalık aktivitesi olan romatoid artritli hastalarda kullanılır. Yaygın kullanım dozu oral olarak günde 10–20 mg dır. Leflunomid ile yapılan monoterapinin, romatoid artrit bulgularını ve semptomlarını iyileştirmede metotreksat ve sülfasalazin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Monoterapi olarak leflunomide, radyolojik progresyonu önemli ölçüde durdurmuştur. TNF-alfa inhibitörleri veya rituximab ile güvenli bir şekilde kombine edilebilir. İnterstisyel akciğer hastalığı olan veya metotreksat kaynaklı pnömoni olan hastalarda kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve hepatotoksisitedir. Metotreksat ile kombinasyonu, karaciğer enzimlerinde önemli derecede artışa neden olur. Bu açıdan çok dikkatli olunmalıdır. İlaç grubu X kategorisindedir. Gebe kalacak kadınlarda kullanımı kontrendikedir ¹⁶⁵.

-Sülfasalazin (SSZ): Sülfasalazin, kalın bağırsakta bakteriyel tarafından parçalanıp, sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'ya ayrılan ön ilaçtır ¹⁶⁶. Etki mekanizması belirsizdir. Son çalışmalar SSZ ve metabolitlerinin reaktif oksijen ve nitrojen türleri üzerindeki temizleyici etkilerini göstermektedir. Bu nedenle SSZ, oksidatif/nitratif/nitrozatif hasarın önlenmesi yoluyla antiinflamatuvar etki oluşturduğu düşünülebilir ¹⁶⁷. RA ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, inflamatuvar aktivitenin baskılanmasında ve radyolojik progresyonun azaltılmasında 2gr/gün SSZ'nin yararlı olduğu göstermiştir ^{168,169}. Oral kullanılan bu ilaç günlük 0.5 gr doz ile başlanıp haftalık doz arttırmalarıyla sıklıkla 2gr/gün dozunda devam edilir ¹⁶⁶. SSZ, radyolojik progresyon açısından MTX'in düşük dozları kadar etkili bulunmuştur.

Bundan dolayı SSZ, uzun süreli monoterapi olarak önerilmemektedir. Gözlemsel çalışmalarda, SSZ'nin düşük hastalık aktivitesi olan seronegatif hastalarda kullanılması uygun bulunmuştur. Çünkü etkinliği MTX'ten daha düşüktür ¹⁷⁰. En önemli yan etkileri, gastrointestinal sorunlar, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, santral sinir sistemi sorunları ve spermatogenesiste azalmadır. Cilt döküntüsü, sülfalalerji öyküsü olanlarda daha fazladır. SSZ'nin hamilelik sırasında genellikle güvenli olduğu düşünülmektedir, ancak folik asit takviyesi yapılmalıdır ¹⁶⁶.

-Hidroksiklorokin (HCQ): Hidroksiklorokin, diğer immünosüpresif ve biyolojik tedaviler ile karşılaştırıldığında, nispi etkinliğinin daha zayıf olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, HCQ sıklıkla RA için kombinasyon rejimlerinde yardımcı tedavi olarak kullanılır ¹⁶⁶. Son çalışmalarda antimalaryaların intrasellüler Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler), özellikle TLR-9'un inhibisyonu yoluyla etki oluşturduğu gösterilmiştir ¹⁷¹. RA tedavisinde monoterapi olarak kullanıldığında orta derecede etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ¹⁷². HCQ monoterapisinin RA'da remisyonu sağladığı veya radyolojik hasarı önlediğini gösteren çalışma yoktur. Halen, HCQ tipik olarak kombine DMARD rejiminin özellikle MTX, SSZ, HCQ üçlüsünün bir parçasıdır. Antimalaryaller, RA için kullanılan en güvenli ilaçlardan biridir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemi (mide bulantısı, anoreksiya, %10'unda kasla ilişkili abdominal kramplar), deriyi (özellikle <%5'inde pruritik döküntü) ve gözleri (<%0,1) içermektedir ¹⁶⁶. Gözlerde pigmente retinopati yapabilmektedir. Antimalaryallerin nadir fakat önemli bir yan etkisi, proksimal alt ekstremitte güçsüzlüğü, normal kreatin fosfokinaz ve anormal kas ve sinir biyopsisi sonuçları seyreden nöromiyotoksitedir ¹⁷³. HCQ hamilelik ve emzirme döneminde güvenli olduğu düşünülen ilaçlardandır ¹⁷⁴. Günlük dozu, 6.5 mg/kg olarak önerilmiştir ¹⁶⁶.

-Tofasitinib: Tirozin kinazlar, enflamatuvar yanıtta sinyal kaskadlarında düzenleyici fonksiyonlara sahip, büyük ölçüde membrana bağlı hücre içi enzimler ailesidir. Tofasitinib, selektif JAK ("Janus Kinase") inhibitörüdür. Tofasitinib, TNF-alfa blokajı ile karşılaştırıldığında klinik olarak önemli derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Nötropeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, kreatinin yüksekliği, hiperlipidemi, enfeksiyon, kolon perforasyonu gibi yan etkileri görülebilir. Bundan

dolayı yakın takibi gereklidir. Oral olarak, 5 mg dozda sabah ve akşam kullanılır. Şu an için oral olarak kullanılan tek biyolojik ajandır ¹⁷⁵.

-Diğer ilaçlar: Altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin, azatiopirin RA'da nadiren kullanılan ilaçlardır. Fakat yan etkileri nedeniyle kullanımı azalmıştır. Nadir kullanılan bir diğer ilaç olan siklosporin, T hücre proliferasyonu ve IL-2 üretimini azaltarak etki eder. Siklosporinin, klinik semptomlar ve radyolojik progresyona faydalı etkisi gösterilmiştir ^{166,176}.

d-) Biyolojik tedaviler:

-TNF-alfa inhibitörleri: Tümör nekroz faktörünün (TNF) birçok proinflatuar etkisi vardır ve bu sitokin romatoid artritte önemli rol oynar. TNF-alfa'nın inhibisyonu ile romatoid artritte hızlı ve anlamlı iyileşme görülür. Metotreksat ile kombinasyonu, monoterapiden daha etkili görünmektedir. Ciddi yan etkiler nadirdir ancak enfeksiyon, tüberküloz, demiyelinizan hastalıklar ve artmış malignite riski açısından dikkatli olunmalıdır. RA da onay alan infliksimab (şimerik monoklonal antikor), golimumab (insan monoklonal antikor), etanercept (solubl reseptör füzyon proteini), certolizumab pegol (insan monoklonal antikor) ve adalimumab (insan monoklonal antikor); semptomlar, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyon üzerine etkili olduğu gösterilmiş TNF-alfa inhibisyonu yapan ilaçlardır ¹⁷⁷. Certolizumab-pegol hem membranöz hem de solubl TNF-alfa'yı nötralize eder. Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak Fc parçası içermez. Bundan dolayı kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücrel sitotoksite ve apoptozise yol açmaz ¹⁷⁸.

-Rituximab: Rituksimab, B hücrelerinde CD20'yi hedefleyerek etkisini gösterir. TNF-alfa inhibitörü tedavisine yetersiz yanıt veren aktif romatoid artrit tedavisinde kullanılır. 6 aylık süre için, 1 gr dozlu infüzyon iki hafta ara ile iki kez uygulanır. Hastalık aktivitesi devam ediyorsa 6 ay sonra tekrar uygulama yapılabilir. Tedavi sırasında infüzyon reaksiyonları en sık görülen yan etkilerdir. Bunlar; kaşıntı, ürtiker, ateş, boğaz tahrişi, hipotansiyon ve hipertansiyondur. Ancak bu reaksiyonlar genellikle orta düzeydedir. İnfüzyon reaksiyonları parasetamol, antihistaminikler, bronkodilatörler ve steroidler ile iyi yönetilebilir ¹⁷⁹.

-Abatacept: T hücreleri, romatoid artrit (RA) kritik bir rol oynar. Abatacept (sitotoksik T-lenfosit antijeni CTLA4-Ig), antijen sunan hücreler üzerinde CD80 / 86 reseptörüne bağlanır. Böylece CD28 reseptörünün, T hücreleri üzerindeki ikinci sinyal aktivasyonunu bloke ederek etki gösterir. Abatacept, rekombinant insan füzyon proteinidir ¹⁸⁰. T hücre aktivitesinin, uyarıcı sinyallerle bloke edilmesiyle, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara veya TNF-alfa inhibisyonu yapan ilaçlara yanıt göstermeyen orta ve yüksek aktiviteli RA hastalarında, progozu iyileştirip inflamasyonu baskılamaktadır. Aynı şekilde, bir veya daha fazla DMARD ve/veya TNF-alfa antagonistlerine yetersiz yanıt veren orta veya şiddetli aktif RA'lı hastalarda, monoterapi olarak da kullanılabilir. Abatacept, tedavinin 1., 15. ve 30. günlerinde ve daha sonra her 4 haftada bir olacak şekilde 30 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak uygulanır. 60 kg'dan daha az olanlar için 500 mg'lık doz, 60 ila 100 kg olanlar için 750 mg ve 100 kg'dan ağır olanlar için 1000 mg dozu uygulanır. Ayrıca 125 mg haftalık uygulama yapılması için subcutan formu da mevcuttur. Haftalık doz uygulaması için İV yükleme yapılabilir ancak genellikle gerek yoktur ¹⁸¹.

-Tosilizumab: IL-6, romatoid artritin patogeneğinde çok işlevsel bir sitokin olarak rol alır. IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru olan Tosilizumab, hastalık aktivitesinde ve fonksiyonel durumda ayrıca yapısal hasarın önlenmesinde önemli derecede etki gösterir. Tosilizumab, metotreksat ile kombine veya monoterapi olarak da kullanılabilir. Enfeksiyon, kolonik perforasyon ve malignite gibi ciddi yan etkiler nadirdir. Daha yaygın olan istenmeyen yan etkiler arasında karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni ve hiperlipidemi bulunur. Kuzey Amerika'da yetişkin hastalar için önerilen başlangıç dozu, intravenöz infüzyon olarak 4 haftada bir 4 mg/kg'dır. Ardından klinik cevaba bağlı olarak 8 mg/kg'a kadar yükselebilir. Avrupa ve Japonya'daki hastalar için başlangıç dozu 8 mg/kg'dır. Bir veya daha fazla DMARD veya TNF-alfa antagonistlerine yetersiz yanıt veren hastalar için önerilmektedir. Vücut ağırlığı 100 kg'dan fazla olanlarda, infüzyon başına 800 mg'ı aşan dozlar önerilmemektedir ¹⁸².

-Anakinra: IL-1, kendi reseptörlerine bağlanarak efektör hücreleri aktive eden proinflamatuvar sitokindir. Anakinra, insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir ¹⁸³. Randomize çift kör kontrollü bir klinik çalışmada yapısal hasarın ilerlemesini

önleme konusunda plasebodan üstün olduğunu gösterilmiştir ¹⁸⁴. MTX ile kombine şekilde kullanılmasında tek başına MTX'e göre daha iyi bulunmuştur ¹⁸⁵. 100 mg/gün subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması zorluk oluşturabilir. Diğer tedavilere yanıtızsız hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2.10 OKSİDATİF STRES VE TİYOL/DİSÜLFİT

2.10.1 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemlerin arasındaki dinamik redox dengesinin oksidan yönüne doğru kayması ile oluşur. Bu durumun, iltihaplı romatizmal hastalıkların patolojisinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülür ¹⁸⁶. Oksidatif stres, RA, pulmoner fibroz, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve yaşlanma gibi hastalıkların patogenezeine katkıda bulunur. Kâinata, serbest radikal (hidroksil, süperoksit, vb.) şeklinde veya radikal olmayan şekilde (hidrojen peroksit, tek oksijen vb.) farklı tiplerde reaktif oksidatif türleri bulunur ¹⁸⁷. Serbest radikallerin sitotoksik etkisi oksidatif strese neden olarak, çift zincirli yağ asitleri, DNA ve proteinlerin peroksidasyonuna yol açıp farklı hastalıklara neden olmaktadır ¹⁸⁸. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ROS (Reaktif oksijen türleri), esas olarak büyüme, ilerleme, farklılaşma ve hücre ölümüyle ilgili sinyal rolü üstlendikleri kabul edilmektedir ¹⁸⁹.

RA'lı hastaların kanında ve sinovyal sıvısında yüksek seviyede okside olmuş lipid seviyeleri bulunmuştur ¹⁹⁰. Hidrojen peroksidaz enziminin katalizlenmesine destek olup hidrojen radikallerinin oluşmasını sağlayan 'Demir'in (Fe)' sinoviyal sıvıda fazla miktarda bulunması RA'da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ¹⁹¹. Nitratlı proteinler, nitrotirozin ve oksitlenmiş LDL'nin, artriti olanların kıkırdağında biriktiği gözlenmiştir. Finlandiya'da yapılmış bir çalışmada, düşük antioksidan durumun, RA'yı başlatıcı bir faktör olduğu bulunmuş ¹⁹².

Son zamanlarda Erel tarafından geliştirilen yeni metodla total antioksidan ve total oksidan durum ölçülebilmektedir. Total oksidan kapasite; çözeltide bulunan serbest radikallerin plazmada bulunan antioksidanlarca baskılanması ile ölçülür. Total antioksidan kapasite ise alınan materyellerde bulunan radikallerin ortamdan elimine edilmesi ile ölçülür ¹⁹³.

2.10.2 Tiyol/Disülfıt

Tiyoller organik bileşikler olup, karbon atomuna bağlanmış halde bulunan sülfidril (-SH) grubu içerir ¹⁹⁴. Okside olmuş reaktif türlerin, yok edilmesinde önemli görev alır ^{195,196}. Tiyol havuzunun önemli bir kısmını albümin, sistein, glutatyon, homosistein oluşturur ¹⁹⁷. Tiyoller, oksidanlar ile reaksiyona girip disülfıt bağları oluşturarak yükseltgenir. Oluşan bu bağlar, tiyol gruplarına tekrar indirgenerek dinamik bir sistem oluşur. Bu duruma tiyol/disülfıt dengesi denir. Oluşan bu dengenin sürdürülmesi ile sinyal üretimi, hücre büyüme ve bölünmesi, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve hücre sinyal mekanizmaları düzenlenir. Dengenin bozulması ile RA, diabet, kanser, alzheimer, multipl skleroz gibi kronik hastalıklar oluşabilir ^{198,199}.

Tiyol/disülfıt dengesinde, geçmişte sadece redüktif tiyol düzeyi ölçülebiliyordu. Ancak yakın zamanda Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen bir metodla dengenin her iki tarafındaki düzeyler de artık ölçülebilmektedir. Böylece dengenin hem yükseltgenebilir fonksiyonel tiyol düzeyi hem indirgenebilir disülfıt düzeyi hem de sistemin tamamı değerlendirilebilmektedir ¹⁹⁸.

3. MATERYEL VE METOD

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şubat-Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ni karşılayan yeni tanı ve takipli RA olan 93 hasta ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuna benzer özellikte 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce 21 Aralık 2017 tarihli 05 numaralı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1-) 18-65 yaş arası olan,
- 2-) Kooperasyon kurulabilen düzeyde olan,
- 3-) 2010 ACR / EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterlerini karşılayan,
- 4-) Çalışmaya alınmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1-) Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malnutrisyon ve kronik karaciğer hastalığı gibi belirgin hipoalbuminemiye neden olacak tiyol havuzunu etkileyebilecek hastalığı olanlar,

2-) Malignite tanısı olan hastalar,

3-) Sigara ve alkol kullananlar,

4-) Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan hastalar,

5-) Diğer inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı olanlar (ankilozan spondilit, gut, psöriyatik artrit, behçet, inflamatuvar barsak hastalığı vs.),

6-) Aktif enfeksiyonu olanlar,

7-) Vitamin desteği alanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 KLİNİK VERİLER

Hastaların demografik özellikleri, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, hastalık süresi, kullanmakta olduğu ilaçlar, aylık kazanç düzeyi ‘**Romatoid artrit tez çalışması formu**’na kaydedildi. Ardından tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene yapıldıktan sonra, hassas ve şiş eklem sayısı, hasta global seviyesi, doktor global seviyesi, sistemik tutulum varlığı, deformite varlığı, romatoid nodül varlığı kaydedildi.

Çalışmaya alınanların, fonksiyonel işlevleri HAQ (Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi) ile değerlendirilirken; yaşam kaliteleri ise Kısa Form- 36 (Short Form-36, SF-36) ile değerlendirildi.

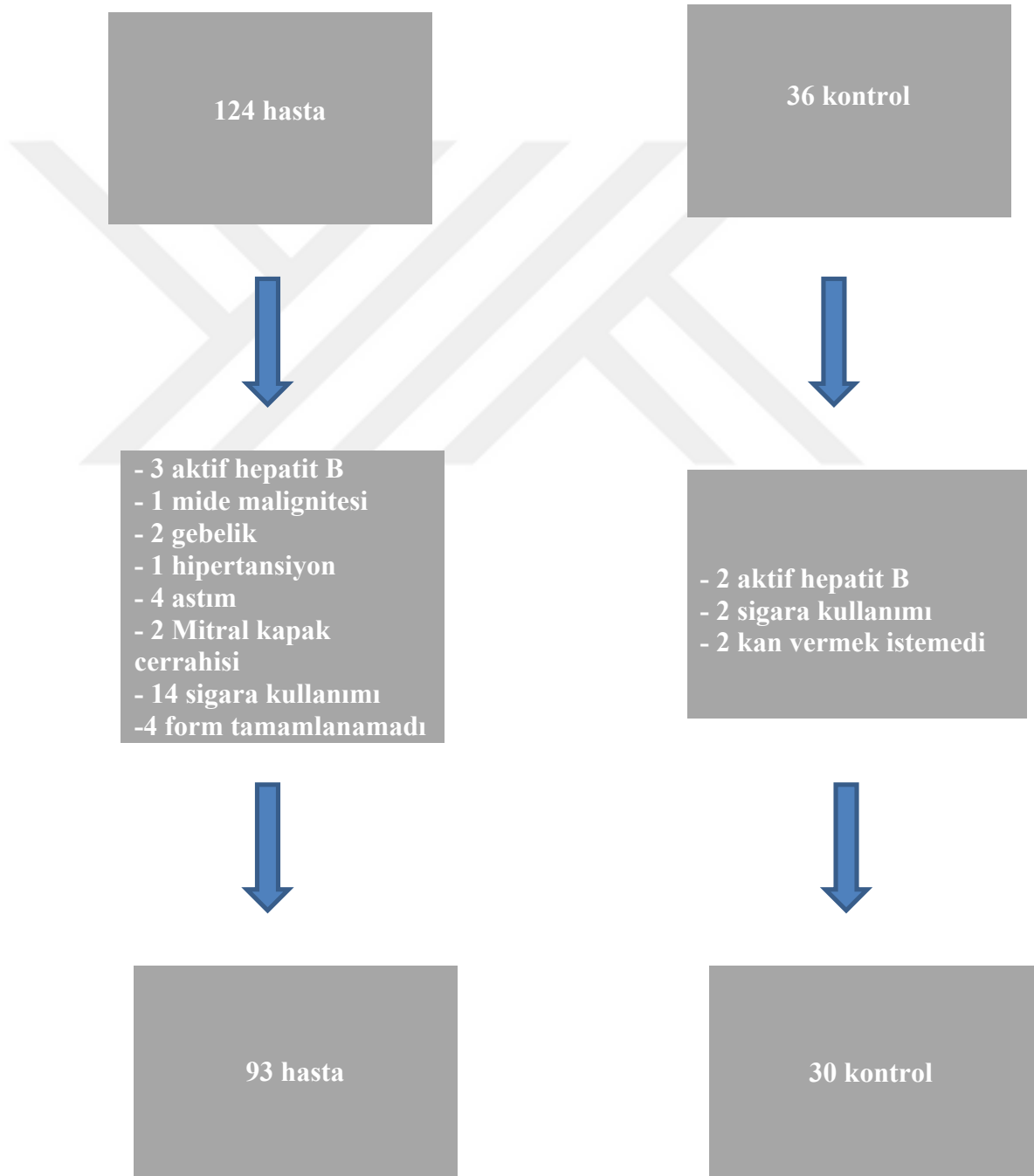
Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), yirmi sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler gibi sekiz parametreden oluşan; zorluk derecesine göre 0’dan 3’e kadar 4 farklı seçenek ile elde edilen puanların toplanması neticesinde oluşan skortlama sistemidir. Puanların artması ile özürlölük artmaktadır. Türkiye’nin de içinde bulunduğu pek çok ölkede geçerlilik çalışması yapılmıştır ¹⁵⁴.

Short Form-36, Ware tarafından bireylerin sağlık durumları ile yaşam kalitelerinin incelenmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir skortlama sistemidir. Otuz altı sorudan oluşan bu anketin içinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji/vitalite, mental durum, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı ve sağlık değişimi parametreleri bulunur. Her ölçeğin puanı 0-100 arasında değişir. Fazla puana sahip olanların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artar. SF-36, Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye çevrilip güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır ¹⁵¹.

Çalışmaya alınan 124 hastadan 31’u, kontrol grubuna alınan gönüllü 36 kişiden 6’sı gerekli şartları yerine getiremediği için çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunda çalışma dışı bırakılanların 3’ünde aktif hepatit B enfeksiyonu, 1’inde invaziv mide

malignitesi, 2'sinde gebelik, 1'inde hipertansiyon, 4'ünde astım, 2'sinde mitral kapak cerrahi öyküsü, 14'ünde ise sigara kullanımı mevcuttu. 4 hastanın formu tam doldurulamadı. Kontrol grubunda çalışma dışı bırakılanların 2'sinde aktif hepatit B enfeksiyonu, 2'sinde sigara içimi öyküsü vardı. 2 kişi de kan vermek istememesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Bu durum Şekil-2'de gösterildi.

Şekil-2. Çalışmaya alınanların gösterilmesi.



3.3 KAN ÖRNEKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda olan bireylerin kanları biyokimya tüplerine konularak 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serum örnekleri ependorflara konarak çalışılncaya kadar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda saklandı. Laboratuvar bulgularından eş zamanlı olarak bakılmışsa hasta grubunda Hemogram, Sedimentasyon (ESH), CRP, AST, ALT, Üre, Kreatinin, RF, Anti-CCP; kontrol grubunda ise Hemogram, Sedimentasyon (ESH), CRP, AST, ALT, Üre, Kreatinin sonuçları kaydedildi. Hasta ve kontrollerin dondurucuda saklanan örneklerinden çalışma günü geldiğinde, Native Tiylol, Total Tiylol, Total Antioksidatif Stres (TAS), Total Oksidatif Stres (TOS) Rel Assay hazır kitleri ile Abbott C16000 cihazında fotometrik olarak Erel metodu ile çalışıp sonuçlar kaydedildi. Çıkan sonuçlardan Total Tiylol ile Native Tiylol arasındaki farkın yarısı ile Disülfit hesaplandı. OSİ; TOS/TAS olarak hesaplandı. Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) desteği ile TIP.18.004 proje numarası ile ticari kit temini yapılmıştır. Ardından DAS-28 aktivite skorları hesaplanıp ‘**Romatoid artrit tez çalışması formu**’na eklendi.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 21 programına kaydedilerek analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan veriler için T-testi; nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmasında normal dağılım gösterenler için OnewayAnova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde homojen dağılıma göre Tukey HDS, Tamhane’s testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar normal dağılıma uyan veriler için ortalama±standart sapma; kategorik ve normal dağılmayan veriler için median ve minimum-maksimum olarak verildi. Oranlar arası kategorik değişkenler için Fisher’in Ki-Kare testi kullanıldı. Veriler arası ilişkilerin karşılaştırılmasında parametrik veriler için pearson korelasyon

testi; non-parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. p değeri 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 93 hasta ve kontrol grubuna 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 44.33 ± 10.03 idi ve 6'sı (%6.45) erkek, 87'si (%93.55) kadındı. Kontrol grubunun ortalama yaşı 40.63 ± 9.23 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 4'ü (%13.33) erkek, 26'sı (%86.67) kadındı. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) 27.39 ± 5.01 kontrol grubunun VKİ 27.38 ± 6.61 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Tablo-6'da hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri verilmiştir ($p > 0.05$).

Tablo-6. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametre	Hasta (Ort $\pm$ SS)	Kontrol (Ort $\pm$ SS)	p*
n	93	30	
Yaş (yıl)	44.33 ± 10.03	40.63 ± 9.23	0.06
Cinsiyet (erkek/kadın $\rightarrow$ %)	6/87 $\rightarrow$ %6.45	4/26 $\rightarrow$ %13.33	0.25
VKİ (kg/m ²)	27.39 ± 5.01	27.38 ± 6.61	0.99
VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *: p<0,05			

Hastaların şikâyet süresi 10.76 ± 8.06 yıl ve tanı süresi 7.14 ± 6.6 yıl idi. RA tanısı ile takip ediliyordu. Tanıdaki gecikme, ortalama 3.5 yıl idi. Hastalara RA tanısı konulduğunda ortalama yaşları 37.20 ± 11.26 idi. Sabah tutukluğu 22.85 ± 34.39 dakika idi. Hastalarda 3.29 ± 5.05 hassas eklem mevcut iken, 00.44 ± 1.07 şiş eklem var idi. VAS değerleri (0-10) 4.23 ± 2.27 idi. DAS-28 skorları 3.17 ± 1.32 idi. RF düzeyleri 127.54 ± 358.77 (Normal <20) idi. Anti-CCP düzeyleri 57.85 ± 76.18 (Normal <1.5) idi. Hastaların mevcut klinik özellikleri Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo-7. Hastaların klinik özellikleri

Parametre	Hasta (Ort±SS)
Şikâyet süresi (yıl)	10.76±8.06
Hastalık süresi (yıl)	7.14±6.6
Tanı anında hastanın yaşı	37.20±11.26
Sabah tutukluğu (dk)	22.85±34.39
Hassas eklem sayısı	3.29±5.05
Şiş eklem sayısı	0.44±1.07
VAS (0-10)	4.23±2.27
Hasta global (0-10)	4.29±2.11
Doktor global (0-10)	3.71±1.74
DAS-28	3.17±1.32
CDAİ	11.77±8.5
SDAİ	12.66±9.2
RF	127.54±358.77
Anti-CCP	57.85±76.18
WBC	8.26±2.55
Sedimentasyon	16.37±11.25
CRP	0.89±1.13
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma	

Hastaların 70'i (%75.26) seropozitif, 23'ü seronegatif (%24.74) olarak değerlendirildi. Hastaların 21'inde (%22.58) sistemik tutulum varken, 72'sinde sistemik tutulum yoktu. Hastaların 21'inde (%22.58) deformite mevcut iken, 72'sinde deformite yoktu. Bu durum Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8. Hastaları klinik özelliklerinin devamı

Parametre	Var/Yok→(%)
Deformite varlığı	21/72→(%22.58)
Sistemik tutulum varlığı	21/72→(%22.58)
Seropozitif	70/23→(%75.26)

Hastaların, DAS-28 aktivite skorları sedimantasyon ile hesaplandı. 35 hasta (%37.6) remisyonda idi. 17 hastada (%18.3) düşük hastalık aktivitesi, 32 hastada (%34.4) orta hastalık aktivitesi ve 9 hastada (%9.7) ise yüksek hastalık aktivitesi tespit edildi. Bu durum Tablo-9’de gösterilmiştir.

Tablo-9. DAS-28 hastalık aktivite skolarına göre hasta dağılımı

DAS-28 Aktivite	Hasta sayısı (n)	%
Remisyon	35	37.6
Düşük hastalık aktivitesi	17	18.3
Orta hastalık aktivitesi	32	34.4
Yüksek hastalık aktivitesi	9	9.7

Hastaların 50’si (%53.8) MTX, 26’sı (%28) leflunomid, 37’si (39.8) hidroksiklorokin, 20’si (%21.5) sülfasalazin, 3 hasta (%3.2) tofasitinib kullanmakta idi. 58 hasta (%62.3) düşük doz steroid kullanmakta iken, 12 hasta (%12.9) orta doz steroid kullanıyordu. Yüksek doz steroid kullanan hasta yok idi. 23 hasta (%24.7) steroid hiç almıyordu. 18 hasta (%19.3) biyolojik tedavi olarak Anti-TNF kullanıyordu. 9 hasta (%9.7) abatacept, 5 hasta (%5.4) tosilizumab, 1 hasta (%1.1) rituximab kullanıyordu. Bu durum Tablo-10’de gösterilmiştir.

Tablo-10. Hastaların kullandığı ilaçlar

Tedavi	Kullanan hasta sayısı	%
Metotreksat	50	53.8
Leflunomid	26	28
Hidroksiklorokin	37	39.8
Sülfasalazin	20	21.5
Tofasitinib	3	3.2
Steroid almayan	23	24.8
<7,5 mg/gün prednizolon*	58	62.3
7.5-30 mg/gün prednizolon*	12	12.9
>30 mg/gün prednizolon*	0	0
İnfliksımab	1	1.1
Adalimumab	3	3.2
Etanercept	7	7.5
Golimumab	7	7.5
Sertolizumab pegol	0	0
Abatacept	9	9.7
Tosilizumab	5	5.4
Rituximab	1	1.1
(c-DMARD)**	60	64.5
b-DMARD ***	33	35.5
*veya eşdeğeri diğer steroidler		
**Sentetik DMARD		
***Biyolojik DMARD		

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, sedimentasyon, CRP ve WBC hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). OSİ, hasta grubunda anlamlılığa yakın derecede daha yüksekti ($p: 0.05$). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, NT, TT, disülfid ve TAS değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo-11).

Tablo-11. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta (Ort±SS) Veya Median (Min-Max) **	Kontrol (Ort±SS) Veya Median (Min-Max) **	p* değeri
n	93	30	
Sedimentasyon (mm/saat)	14 (3-54)	10 (3-24)	0.02
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.40 (0.34-7.26)	0.34 (0.34-0.97)	0.00
WBC	8.29±2.55	6.74±1.64	0.00
NT (μmol/L)	285,14±39,85	312,68±38,02	0.00
TT (μmol/L)	413,09±51.62	440,60±46.67	0.01
NT/TT	0,68±0.03	0,71±0.08	0.16
Disülfid(μmol/L)	67.78 (35.93-93.65)	72.78 (9.05-81.18)	0.01
Disülfid/NT	0.22 (0.16-0.35)	0.23 (0.02-0.33)	0.52
Disülfid/TT	0.15 (0.12-0.20)	0.15 (0.02-0.19)	0.52
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0,98±0.21	1,20±0.2	0.00
TOS (μm H2O2 equiv./L)	19.64 (3.84-49.54)	20.72 (8.42-101.16)	0.27
OSİ	19.01 (4.74-40.93)	17.15 (9.05-99.18)	0.05
*: p<0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve stardart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: Native Tiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksitatif stres indeksi			

Hasta grubu RF pozitif (+) ve RF negatif (-) olacak şekilde ikiye ayrıldı. Bu iki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12. RF pozitif (+) ve RF negatif (-) gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	RF (+) (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	RF (-) (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	p* değeri
n	61	32	
Sedimentasyon (mm/saat)	14.5 (3-52)	13 (3-54)	0.37
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.42 (0.34-7.26)	0.34 (0.34-3.51)	0.29
WBC	8.39±2.74	7.95±2.30	0.45
NT (µmol/L)	288.25±37.96	275.65±42.86	0.16
TT (µmol/L)	417.96±50.67	400.07±53.64	0.12
NT/TT	0.68±0.03	0.68±0.03	0.87
Disülfit(µmol/L)	64.85±9.84	62.21±10.12	0.24
Disülfit/NT	0.22±0.03	0.22±0.04	0.8
Disülfit/TT	0.15±0.01	0.15±0.01	0.87
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0.98±0.21	0.97±0.2	0.73
TOS (µm H2O2 equiv./L)	21.05±8.69	19.56±8.5	0.44
OSİ	21.15±6.3	20.24±8.53	0.57
*: p <0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: NativeTiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Hasta grubu anti-CCP pozitif (+) ve anti-CCP negatif (-) olacak şekilde ikiye ayrıldı. Bu iki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13. Anti-CCP pozitif (+) ve anti-CCP negatif (-) gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Anti-CCP (+) (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Anti-CCP (-) (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	p* değeri
n	60	33	
Sedimentasyon (mm/saat)	13 (3-52)	15 (4-54)	0.43
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.35 (0.34-7.26)	0.44 (0.34-3.39)	0.37
WBC	8.30±2.48	8.24±2.42	0.91
NT (μmol/L)	287.52±40.6	277.16±37.17	0.26
TT (μmol/L)	415,45±51,92	404,91±45,89	0.36
NT/TT	0,69±0,03	0,68±0,03	0.34
Disülfid(μmol/L)	63,96±10,21	63,87±8,63	0.96
Disülfid/NT	0,22±0,03	0,23±0,03	0.36
Disülfid/TT	0,15±0,01	0,15±0,01	0.34
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0,97±0,21	0,98±0,21	0.83
TOS (μm H2O2 equiv./L)	20,52±8,81	20,75±9,02	0.91
OSİ	20,74±6,14	21,36±9,16	0.74
*: p <0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve stardart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: NativeTiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Hastalar, RF ve/veya Anti-CCP (+) pozitif olanlar seropozitif (+); RF ile Anti-CCP (-) negatif olanlar seronegatif (-) kabul edilerek ikiye ayrıldı. Bu iki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-14'te gösterilmiştir.

Tablo-14. Seropozitif ve seronegatif gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Seropozitif (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Seronegatif (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	p * değeri
n	70	23	
Sedimentasyon (mm/saat)	14 (3-52)	13 (4-54)	0.73
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.4 (0.34-7.26)	0.37 (0.34-2)	0.66
WBC	8.37±2.64	8.06±2.47	0.64
NT (μmol/L)	288.83±37.32	276.17±42.75	0.19
TT (μmol/L)	417.41±48.16	404.26±52.56	0.29
NT/TT	0.69±0.03	0.68±0.03	0.26
Disülfit(μmol/L)	64.29±9.6	64.04±9.05	0.92
Disülfit/NT	0.22±0.03	0.23±0.04	0.25
Disülfit/TT	0.15±0.01	0.15±0.01	0.26
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0.97±0.21	1±0.21	0.65
TOS (μm H2O2 equiv./L)	20.45±8.54	21.44±8.56	0.65
OSİ	20.68±6.21	21.99±9.39	0.56
*: p <0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: NativeTiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Hasta grubu, hastalık aktivitesi ölçeği olan DAS-28 skoru kullanılarak remisyon, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Dört grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında sedimantasyon, CRP ve NT düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu durum Tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo-15. DAS-28 skoruna göre oluşan hastalık aktivitesi gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Remisyon (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Düşük Hastalık Aktivitesi (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Orta Hastalık Aktivitesi (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Yüksek Hastalık Aktivitesi (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	p *
n	35	17	32	9	
Sedimantasyon (mm/saat)	10.23±5.84	14.29±6.48	19.16±11.24	34.22±13.13	0.00
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.34 (0.34-1.22)	0.34 (0.34-2.3)	0.66 (0.34-5.35)	1.79 (0.92-7.26)	0.000
WBC	8.28±2.92	8.38±2.4	8.43±2.47	7.68±1.69	0.89
NT (μmol/L)	294.08±44.71	290.65±32.62	281.1±35.49	254.34±34.8	0.04
TT (μmol/L)	422.19±60.12	419.52±45.64	409.6±43.1	377.92±44.98	0.12
NT/TT	0.69±0.02	0.69±0.03	0.68±0.03	0.67±0.03	0.23
Disülfit(μmol/L)	64.05±9.92	64.43±10.23	64.24±9.85	61.78±9.73	0.91
Disülfit/NT	0.21±0.02	0.22±0.03	0.23±0.04	0.24±0.04	0.21
Disülfit/TT	0.15±0.01	0.15±0.01	0.15±0.01	0.16±0.01	0.23
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0.97±0.21	1±0.26	0.98±0.19	0.93±0.17	0.86
TOS (μm H2O2 equiv./L)	19.39±7.74	19.96±10.36	21.23±8.01	22.55±10.25	0.7
OSİ	19.77±6.1	19.66±7.29	21.54±7.21	23.68±8.98	0.38
*: p <0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve stardart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: Native Tiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksidatif stres indeksi					

Anlamli farklilik saptanan laboratuvar değerleri, Post-hoc analizi ile gruplar halinde tekrar karşılaştırıldı. Bunun sonucunda NT’de remisyon ve yüksek hastalık aktivitesi arasında $p<0.05$ olacak şekilde anlamli farklilik saptandı. Hastalık aktivitesi arttıkça NT düzeyi azalmış şekilde tespit edildi. Ancak diğer karşılaştırmalarda anlamli farklilik saptanmadı. Bu durum Tablo-16’da gösterilmiştir.

Tablo-16. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda Native Tiyol düzeylerinin karşılaştırılması

DAS-28 Aktivite –Native Tiyol (NT)		
Remisyon		p*
	Düşük Hastalık Aktivitesi	0.99
	Orta Hastalık Aktivitesi	0.52
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.03
Düşük Hastalık Aktivitesi	Orta Hastalık Aktivitesi	0.84
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.11
Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.26
*: p <0,05		

Sedimentasyon düzeyleri karşılaştırıldığında, remisyon ve düşük hastalık aktivitesi arasında $p>0.05$ olacak şekilde anlamli farklilik saptanmadı. Düşük hastalık aktivitesi ve orta hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında $p>0.05$ olacak şekilde anlamli farklilik saptanmadı. Remisyon ile orta hastalık aktivitesi ve remisyon ile yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında $p<0.05$ olacak şekilde anlamli farklilik saptandı. Orta hastalık aktivitesi ile yüksek hastalık aktivitesi karşılaştırıldığında $p:0.05$ olacak şekilde anlamli farkliliğa yakın olarak tespit edildi. Anlamli farklilik saptanan karşılaştırmalarda hastalık aktivitesi arttıkça sedimentasyon artıyor şeklinde bulundu. Bu durum Tablo-17’de gösterilmiştir.

Tablo-17. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda Sedimentasyon düzeylerinin karşılaştırılması

DAS-28 Aktivite –Sedimentasyon		
Remisyon		p*
	Düşük Hastalık Aktivitesi	0.2
	Orta Hastalık Aktivitesi	0.00
Düşük Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.00
	Orta Hastalık Aktivitesi	0.31
Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.00
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.05
*: p <0,05		

CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, remisyon ve düşük hastalık aktivitesi arasında $p>0.05$ olacak şekilde anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer tüm karşılaştırmalarda $p<0.008$ olacak şekilde anlamlı farklılık saptandı. Anlamlı farklılık saptanan karşılaştırmalarda hastalık aktivitesi arttıkça CRP artıyor şeklinde bulundu. Bu durum Tablo-18’de gösterilmiştir.

Tablo-18. DAS-28 skoruna göre oluşan gruplarda CRP düzeylerinin karşılaştırılması

DAS-28 Aktivite –CRP		
Remisyon		p*
	Düşük Hastalık Aktivitesi	0.42
	Orta Hastalık Aktivitesi	0.000
Düşük Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.000
	Orta Hastalık Aktivitesi	0.008
Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.000
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	0.001
*: p <0,008		

DAS-28 hastalık aktivite skoru 3.2’den kesilip iki gruba ayrıldı. Remisyon ile düşük hastalık aktivitesi bir grupta iken orta hastalık aktivitesi ile yüksek hastalık aktivitesi diğer grup olacak şekilde belirlendi. İki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında sedimentasyon, CRP ve NT düzeylerinde anlamlı

farklılık saptandı ($p<0.05$). Hastalık aktivitesi yüksek olan grupta sedimantasyon ve CRP yüksek iken; NT daha düşük idi. Bu durum Tablo-19’da gösterilmiştir.

Tablo-19. DAS-28 skoru 3.2’den ikiye ayrılıp laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Remisyon ve Düşük hastalık aktivitesi (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	Orta ve Yüksek Hastalık Aktivitesi (Ort±SS) veya Median (Min-Max)**	p * değeri
n	52	41	
Sedimantasyon (mm/saat)	11.56±6.29	22.46±13.13	0.00
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.34 (0.34-2.3)	0.91 (0.34-7.26)	0.00
WBC	8.31±2.74	8.27±2.33	0.93
NT (µmol/L)	292.96±40.86	275.23±36.66	0.03
TT (µmol/L)	421.32±55.36	402.65±44.95	0.08
NT/TT	0.69±0.02	0.68±0.03	0.09
Disülfit(µmol/L)	64.18±9.92	63.70±9.75	0.819
Disülfit/NT	0.22±0.02	0.23±0.04	0.07
Disülfit/TT	0.15±0.01	0.15±0.01	0.09
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0.98±0.23	0.97±0.18	0.71
TOS (µm H2O2 equiv./L)	19.57±8.58	21.52±8.43	0.27
OSİ	19.73±6.44	22.01±7.57	0.12
*: $p < 0,05$ **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve stardart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: Native TiyoL TT: Total TiyoL TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Hastalığın klinik parametreleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyon analizi yapıldı. NT düzeyi ile yaş $p<0.05$ R: -,209 olacak şekilde ters korele saptandı. NT/TT ile yaş $p<0.05$ R: -,293 olacak şekilde ters korele saptandı. D/NT ile yaş $p<0.05$ R: ,293 olacak şekilde pozitif korele saptandı. D/TT ile yaş $p<0.05$ R: ,293 olacak şekilde pozitif korele saptandı. VKİ ile TT düzeyi $p<0.05$ R: -,219 olacak şekilde ters korele saptandı. Tanı süresi ile disülfid düzeyi $p<0.05$ R: ,244 olacak şekilde pozitif korele saptandı. WBC ile NT düzeyleri $p<0.05$ R: ,253 ve WBC ile TT düzeyleri $p<0.05$ R: ,227 olacak şekilde pozitif korele saptandı. Sedimentasyon ile NT düzeyleri $p<0.05$ R: -,331 ve sedimentasyon ile TT düzeyleri $p<0.05$ R: -,263 ve sedimentasyon ile NT/TT oranı $p<0.05$ R: -,253 şekilde ters korele saptandı. Sedimentasyon ile D/NT oranı $p<0.05$ R: ,253 ve sedimentasyon ile D/TT oranı $p<0.05$ R: ,253 olacak şekilde pozitif korele saptandı. DAS-28 skoru ile NT düzeyleri $p<0.05$ R: -,263 ve DAS-28 skoru ile TT düzeyleri $p<0.05$ R: -,232 olacak şekilde ters korele saptandı. HAQ skoru ile NT/TT oranı $p: 0.05$ R: -,204 olacak şekilde anlamlılığa yakın derecede ters korele saptandı. HAQ skoru ile D/NT $p: 0.05$ R: ,204 ve HAQ skoru ile D/TT $p: 0.05$ R: ,204 olacak şekilde anlamlılığa yakın derecede pozitif korele saptandı. Bu durum Tablo-20’te gösterilmiştir.

Tablo-20. Hastaların demografik özellikleri, fonksiyonel durumu ve laboratuvar değerlerinin Spearman's korelasyonu

Parametre		Yaş	VKİ	Tanı süresi	Şiş eklem sayısı	VAS	Hasta global	Doktor global	WBC	ESH	Crp	RF	Anti-CCP	DAS-28	HAQ	SF-36 Total	TOS	TAS	OSİ
Native Ti yol düzeyi	R	-,209*	-,184	,068	-,102	-,066	-,010	,031	,253*	-,331**	-,135	,064	,123	-,263*	-,173	,173	,125	,086	,114
	p	,045	,077	,517	,333	,530	,923	,771	,015	,001	,197	,556	,278	,011	,097	,097	,233	,410	,279
Total Ti yol düzeyi	R	-,136	-,219*	,140	-,156	-,043	,014	,049	,227*	-,263*	-,114	,094	,119	-,232*	-,098	,167	,158	,095	,151
	p	,194	,035	,181	,134	,681	,897	,640	,028	,011	,276	,384	,293	,025	,349	,109	,131	,364	,149
Disülfid düzeyi	R	,054	,162	,244*	-,180	,003	,043	,044	,103	-,032	,017	,122	,044	-,083	,076	,096	,184	,105	,153
	p	,606	,121	,018	,085	,975	,682	,672	,327	,759	,874	,258	,697	,428	,469	,358	,078	,318	,143
NT/TT	R	-,293**	,071	,199	,167	-,082	-,073	-,057	,196	-,253*	-,099	-,112	,092	-,136	-,204*	,074	-,053	-,027	-,010
	p	,004	,497	,055	,110	,433	,486	,586	,059	,014	,347	,297	,416	,195	,050	,480	,616	,794	,924
D/NT	R	,293**	,071	,199	-,167	,082	,073	,057	-,196	,253*	,099	,112	-,092	,136	,204*	-,074	,053	,027	,010
	p	,004	,497	,055	,110	,433	,486	,586	,059	,014	,347	,297	,416	,195	,050	,480	,616	,794	,924
D/TT	R	,293**	,071	,199	-,167	,082	,073	,057	-,196	,253*	,099	,112	-,092	,136	,204*	-,074	,053	,027	,010
	p	,004	,497	,055	,110	,433	,486	,586	,059	,014	,347	,297	,416	,195	,050	,480	,616	,794	,924

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA); etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan, kronik, inflamatuvar ve birden fazla sistem tutulumuna neden olan hastalıktır ¹. Tek başına veya birlikte, romatoid artrit etyolojisinde rol oynayan birçok mekanizma vardır ³. Reaktif oksijen sisteminin de patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir ⁶. Oluşan reaktif ürünler, RA'da belirgin olan yıkıcı, proliferatif sinovitlere katkıda bulunur ¹⁰. Önemli bir antioksidan olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynar. Özellikle sistein, homosistein, glutatyon ve albümin gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller, plazma tiyol havuzunu oluşturur. Tiyoller, oksidan moleküller ile oksidasyon reaksiyonlarına girerek, disülfid bağları oluştururlar. Detoksifikasyon, sinyal yollarının düzenlenmesi, apoptoz ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için dinamik tiyol/disülfid homeostasisi gereklidir ¹².

Çalışmamızda, RA hastalarında, kontrollere kıyasla NT, TT, disülfid ve TAS değerleri anlamlı derecede düşük çıktı ($p<0.05$). OSİ oranı sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında anlamlılığa yakın derecede yüksek çıkmıştır ($p: 0.05$). Hastalarda DAS-28 hastalık aktivite skoru ile NT düzeyi arasında anlamlı ters korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hastaların NT, TT, disülfid düzeyleri, NT/TT, D/NT, D/TT oranları ile TAS, TOS, OSİ ve SF-36 Total değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Hastaların NT, NT/TT, TT ile sedimantasyon arasında anlamlı ters korelasyon saptanmış iken; D/NT, D/TT ile sedimantasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). RA hastalarının HAQ skorları ile D/TT, D/NT oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon; HAQ skorları ile NT/TT oranı arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi.

RA'nın kadın/erkek oranı 3/1 ile 2/1 arasında olduğu belirtilmiştir ^{5,200}. Bizim çalışmamızda ise bu oran 87/6 idi. Biz çalışmamızda sigara içenleri dışladık. Toplum çalışmalarında sigara içim oranının erkeklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öztoprak ve arkadaşlarının "Sağlık açısından toplumsal cinsiyet ve tütün kontrolü" adlı çalışmasında, Dünya'da sigara içilmesi erkek cinsiyetinde belirgin oranda daha fazla tespit edilmiştir ²⁰¹. Dolayısı ile bizim olgularımızda erkek oranı daha düşük çıkmıştır.

RA en sık 30-50 yaşlarında tespit edilmiştir ^{2,5,202}. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 44.3 iken, hastalığın tanısının konulduğu yaş 37.2 olarak tespit edildi. Bu durum literatür verileri ile uyumlu olup, literatürü destekler nitelikte idi.

RA olgularında, RF ve/veya Anti-CCP pozitifliği oranı %80 olarak tespit edilmiştir ⁸⁴. Bizim çalışmamız literatür verileri ile uyumlu olup, seropozitif RA oranı %75.2 olarak tespit edildi.

Tiyoller, antioksidan havuzun önemli yapıtaşlarıdır. Vücutta oluşan oksidan streslere karşı disülfid bağı oluşturarak tampon görevi görürler. Çeşitli kronik hastalıklarda artan oksidatif strese dolaylı vücuttaki düzeylerinde azalma görülmesi beklenir. Biz de çalışmamızda kronik bir hastalık olan RA'da tiyol ve disülfid düzeylerini tespit ettik.

Literatürde Tuzcu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 50 RA tanılı kadın hasta ile 50 sağlıklı kadın kontroller karşılaştırılmış. Hasta grubu DMARD, NSAİİ ve TNF-alfa blokajı yapan ilaçlar dışında herhangi bir ilaç kullanmıyormuş. RA tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, NT düzeyi, TT, NT/TT oranı anlamlı derecede düşük çıkmış iken; Disülfid düzeyi, D/TT ve D/NT oranları anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0.001$) ²⁰³.

Giustarini ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada RA'lı hastalarda, kontrollere kıyasla tiyol düzeyleri daha düşük bulunmuştur ²⁰⁴.

Bizim çalışmamızda da RA'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla NT ve TT düzeyleri daha düşük ve anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ancak hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NT/TT, D/NT, D/TT oranlarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ayrıca disülfid düzeyleri, kontrol grubunda RA'ya kıyasla daha yüksek ve anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). Bu açıdan baktığımızda çalışmamız Tuzcu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı kısmen destekler nitelikte idi. Disülfid düzeylerinin birbiri ile ters sonuçlanması çelişkili görünmektedir. Bu durumun daha sağlıklı değerlendirilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Altinel ve arkadaşlarının JIA ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, 34 JIA tanısı olan ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış. Her iki grubun NT, disülfid, TT ve bu

parametrelerin oranları karşılaştırılmış. Sağlıklı kontrol grubunda JIA'ya kıyasla NT, TT ve disülfid düzeyleri anlamlı ve yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). D/NT, D/TT ve NT/TT oranlarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir²⁰⁵. Biz de çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda RA'ya kıyasla; disülfid, NT ve TT düzeylerini anlamlı ve yüksek tespit ettik ($p<0.05$). Bu açıdan çalışmamız Altinel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlanmıştır.

Altındağ ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 25 RA tanılı hasta ve 26 kontrol hastası çalışmaya alınmış. Hasta ve kontrol grubunda TOS, OSİ ve TAS düzeyleri karşılaştırılmış. TOS ve OSİ hasta grubunda anlamlı ve yüksek iken; TAS, kontrol grubunda anlamlı ve yüksek saptanmıştır ($p<0.05$)²⁰⁶. Bizim çalışmamızda da, TAS değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.05$). OSİ ise hasta grubunda anlamlılığa yakın derecede tespit edildi ($p: 0.05$). Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile benzerdi.

Yapılan çalışmalar RA etyopatogenezinde artmış oksidatif stresin rol alabileceğini ve RA'da antioksidan sistem ile oksidan sistem arasında bir dengesizlik olduğunu göstermiştir. Mateen ve arkadaşları 120 RA tanılı hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya almış. RA hastalarında daha yüksek ROS üretimi, artmış lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı olduğunu göstermiş ($p<0.05$). Değerlendirilen bu parametrelerin RF ilişkisine de bakılmış. RA hastalarında kontrol grubuna kıyasla ROS üretiminde, lipid ile protein oksidasyonunda ve DNA hasarında anlamlı artış saptamışlardır. Ayrıca RF negatif hastalara göre RF pozitif hastalarda anlamlı oranda lipid oksidasyonunda artma ve antioksidan sisteminde azalma tespit etmişlerdir ($p<0.05$)¹⁹⁰. Araştırmacılar çalışma sonucunda, RA hastalarında ROS üretiminde ve oksidan sistemdeki artma ve antioksidan sistemdeki yetersizliğin oksidatif strese neden olduğunu, bu artan oksidatif stresin; protein ve lipid oksidasyonu sonucunda DNA hasarı ile neticelendiğini ve sonuçta RA'da inflamasyonun kronikleşmesine ve doku hasarına neden olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda TAS değerleri kontrol grubunda anlamlı ve yüksek iken ($p<0.05$); OSİ değerleri hasta grubunda anlamlılığa yakın tespit edildi ($p:0.05$). Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu. Ancak; çalışmamızda RF, Anti-CCP ve seropozitiflik açısından hastaları pozitif (+) ve (-) negatif diye iki gruba ayırıp

laboratuvar değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p>0.05$).

Tuzcu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 50 RA tanılı kadın hastanın laboratuvar verileri ile tiyol/disülfid dengesinin arasındaki ilişki incelenmiş. NT, TT, NT/TT ile sedimantasyon anlamlı ters korele iken; D/NT ile sedimantasyon korele bulunmuş ($p<0.05$)²⁰³. Ayrıca Altınel ve arkadaşlarının JIA ile ilgili yaptıkları bir çalışmada da 34 JIA tanısı olan hastaların laboratuvar verileri ile tiyol/disülfid dengesinin arasındaki ilişki incelenmiş. NT, TT, NT/TT ile sedimantasyon anlamlı ters korele iken; D/NT, D/TT ile sedimantasyon pozitif korele bulunmuş ($p<0.05$)²⁰⁵. Bizim çalışmamızda ise NT, NT/TT, TT ile sedimantasyon anlamlı ters korele iken, D/NT, D/TT ile sedimantasyon anlamlı pozitif korele idi ($p<0.05$). Bu açıdan çalışmamız literatür ile benzer sonuçlandı.

Kundu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RA hastalarında oksidatif stres ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. RA hastalarında oksidan ROS türevleri ile DAS-28 arasında güçlü pozitif korelasyon saptamışlar ($p<0.05$). Ayrıca Anti-CCP düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişler ($p<0.05$). Araştırmacılar oksidasyona neden olan maddelerin hastalık aktivitesini değerlendirme ve hastalığı takipte önemli birer belirteç olabileceğini belirtmişler²⁰⁷.

Altınel ve arkadaşlarının JIA ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, 34 JIA tanısı olan ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış. Bu çalışmada hasta grubunda, 22 hastanın SDAİ hastalık aktivite skoru kullanılarak remisyonda olduğu ve 12 hastanın ise aktif hasta olduğu tespit edilmiş. Aktif olan ve remisyonda olan hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmış. NT ve TT düzeyleri hastalığı aktif olanlarda remisyonda olanlara kıyasla daha düşük ve anlamlı tespit edilmiş ($p<0.05$). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış²⁰⁵. Bizim çalışmamızda NT düzeyi ile DAS-28 skoru arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$ R: -,263). TT düzeyi ile de DAS-28 skoru arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$ R: -,232). Bu açıdan baktığımızda çalışmamız literatür verileri ile uyumlu idi.

Tuzcu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 50 RA tanılı kadın hastanın laboratuvar verileri ile tiyol/disülfid dengesinin arasındaki ilişki incelenmiş. NT, TT

düzeyleri ve NT/TT oranı ile DAS-28 hastalık aktivite skoru arasında ters korelasyon saptanmış ($p<0.001$). Disülfid düzeyi, D/NT ve D/TT oranları ile DAS-28 hastalık aktivite skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş ($p<0.001$)²⁰³.

Datta ve arkadaşlarının yaptığı, RA hastalarının sinovyal sıvılarındaki oksidatif hasar ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, oksidan maddelerde artış ve bu artışın da hastalık aktivite ölçeği olan DAS-28 ile anlamlı pozitif korele olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda oksidan maddelerin RA hastalık aktivitesi için önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir²⁰⁸.

Nakajima ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada, ROS ürünlerinin, DAS-28 hastalık aktivite skoru ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$)²⁰⁹.

Çalışmamızda hastalarımızı, DAS-28 hastalık aktivite skoruna göre dört gruba ayırdığımızda NT düzeyi, hastalık aktivitesi arttıkça azalıyordu ($p<0.05$). Aynı zamanda DAS-28 skoru ile NT düzeyleri anlamlı ters korele idi ($p<0.05$). Bu durum bize, NT'nin daha geniş çalışmalarla desteklenmesi ile birlikte hastalık aktivitesi belirteci olarak kullanılabileceğini ve antioksidan yapıların hastalığın aktivitesi ile ters ilişkide olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastaların NT, TT, disülfid, NT/TT, D/NT, D/TT düzeylerinin TAS, TOS, OSI ve SF-36 Total değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda HAQ skorları ile D/TT, D/NT oranları arasında anlamlılığa yakın pozitif korelasyon ($p: 0.05$ R: ,204); HAQ skorları ile NT/TT oranı arasında anlamlılığa yakın ters korelasyon ($p: 0.05$ R: -,204) tespit edildi. Literatürde hastaların fonksiyonel durum göstergeleri ile tiyol/disülfid dengesi arasında karşılaştırma yapan çalışmaya rastlamadık. Bu durum bize tiyol/disülfid dengesinin hastaların fonksiyonel durumlarını belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Elmas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, obez çocuklarda oksidatif stres belirteci olarak tiyol ve disülfid dengesinin kullanılabileceği belirtilmiş. Çalışmaya 65 obez çocuk ve 64 sağlıklı kontrol alınmış. Obez olan grupta sağlıklı kontrollere kıyasla NT ve TT düzeyi ile NT/TT oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı çalışmada hastaların VKİ standart sapması ile NT, TT ve

NT/TT arasında ters korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$) ²¹⁰. Qin ve arkadaşlarının RA ve obezite ile ilgili yapmış oldukları başka bir çalışmada VKİ'deki artışın RA için daha yüksek risk oluşturabileceğini göstermişlerdir ²⁷. Biz çalışmamızda VKİ ile TT düzeyi arasında anlamlı ters korelasyon saptadık ($p<0.05$ R: -,219). Bu durum önemli bir antioksidan olan tiyollerin, VKİ'nin artması ile azaldığını gösterdi. Böylece obezitenin oksidatif strese ve dolayısı ile RA patogenezeine katkı sağlayacağını düşündürebilir. Bu açıdan çalışmamız literatür verisini destekler nitelikte idi.

Öksüzokyar ve arkadaşlarının yaptıkları “Biyolojik Yaşlanma Nedenleri ve Etkileri” adlı derlemede, yaşın artmasıyla hücrelerin yapısal özelliklerin değiştiği ve moleküler yaşlanma ile hücrenin ana bileşeni olan proteinlerin ilerleyen hasarı ve istenmeyen hücre içi artıkların birikimine neden olacağı belirtilmiştir ²¹¹. Li ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada, RA'da yaşlanma, kronik enflamasyon, oksidatif stres gibi farklı nedenler DNA hasarına neden olduğu gibi DNA tamir sürecini de olumsuz etkileyeceği belirtilmiş. Ayrıca DNA tamir sürecinin normal olmaması da inflamasyonun oluşmasına, mevcut inflamasyonun devam etmesine ve şiddetlenmesine neden olduğu belirtilmiştir ²¹². Bu açıdan düşünüldüğünde çalışmamızda, yaş ile NT ($p<0.05$ R: -,209), NT/TT ($p<0.05$ R: -,293) arasında ters korelasyon bulunmuşken, yaş ile D/NT ($p<0.05$ R: ,293), D/TT ($p<0.05$ R: ,293) arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu durum bize, yaşlanma ile birlikte oksidatif kapasitede artma olurken, antioksidan kapasitede azalma olmasını ve doğal yaşlanma süreci ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve hastaların çalışmaya alınma esnasında tedavi rejimi altında olmaları çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Daha geniş katılımın ve tedavi almamış hastaların olduğu prospektif çalışmalar ile tiyol/disülfit dengesi daha iyi değerlendirilebilir. Bu şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası farkların tespiti ile RA hastalığının patogenezeine daha fazla katkı sağlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. RA hastalarında, kontrollere kıyasla NT, TT, disülfid ve TAS değerleri $p<0.05$ olacak şekilde anlamlı derecede düşük çıktı. OSİ oranı sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında anlamlılığa yakın derecede yüksek çıkmıştır ($p: 0.05$). Bu durum bize tiyol/disülfid dengesinin oksidatif stres ile birlikte RA hastalarında etyopatogenez ve klinik ile ilişkisinin olduğunu düşündürdü.

2. Hastaların NT, NT/TT, TT ile sedimantasyon arasında anlamlı ters korelasyon saptanmış iken, D/NT, D/TT ile sedimantasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

3. Hastalarda DAS-28 hastalık aktivite skoru ile NT ve DAS-28 hastalık aktivite skoru ile TT düzeyi anlamlı ters korele idi. Bu durum tiyol/disülfid dengesinin hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabileceğini ve hastalık aktivitesi arttıkça, antioksidan sistemin zayıfladığını düşündürdü.

4. Hastaların NT, TT, disülfid düzeyleri, NT/TT, D/NT, D/TT oranları ile TAS, TOS, OSİ, SF-36 Total değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

5. RA hastalarının HAQ skorları ile D/TT, D/NT oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon; HAQ skorları ile NT/TT oranı arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi. Bu durum bize tiyol/disülfid dengesinin RA hastalarının fonksiyonel durumlarını belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

6. RA hastalarında yaş ile NT, NT/TT anlamlı ters korele bulunmuşken, yaş ile D/NT, D/TT anlamlı pozitif korele bulundu. Bu durum bize, yaşlanma ile birlikte oksidatif kapasitede artma olurken, antioksidan kapasitede azalma olmasını ve bunun doğal bir yaşlanma süreci olduğunu düşündürdü.

7. Hastalarda VKİ ile TT düzeyleri arasında anlamlı ters korelasyon saptandı. Bu durum tiyol/disülfid dengesinin RA'da obezitenin varlığında, hastaların oksidatif yönde daha fazla etkilenebileceğini gösterdi.

7.KAYNAKLAR

1. Navarro-Compan V, Landewe R, Provan SA, et al. Relationship between types of radiographic damage and disability in patients with rheumatoid arthritis in the EURIDISS cohort: a longitudinal study. *Rheumatology*. 2015;54(1):83-90. doi:10.1093/rheumatology/keu284
2. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. *Romatolojik Hastalık Sempozyum Dizisi*. 2003;(34):19-29.
3. Altınel L. MHÖ. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBİD Türk Ortop Ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg*. 2006;5(3-4):101-110.
4. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*. 2002;112(6):465-471.
5. Liao KP, Karlson EW. 83 - Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:691-697. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00083-8
6. Biemond P, Swaak AJG, Koster JF. Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 1984;27(7):760-765. doi:10.1002/art.1780270706
7. Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):415-422. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03634.x
8. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008;7(4):195-202. doi:07.04/ijaai.195202
9. Stamp LK, Khalilova I, Tarr JM, et al. Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(10):1796-1803. doi:10.1093/rheumatology/kes193

10. Gringhuis SI, Leow A, Papendrecht-Van Der Voort EA, Remans PH, Breedveld FC, Verweij CL. Displacement of linker for activation of T cells from the plasma membrane due to redox balance alterations results in hyporesponsiveness of synovial fluid T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000;164(4):2170-2179.
11. Biniecka M, Kennedy A, Ng CT, et al. Successful tumour necrosis factor (TNF) blocking therapy suppresses oxidative stress and hypoxia-induced mitochondrial mutagenesis in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R121. doi:10.1186/ar3424
12. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):187-192. doi:10.17305/bjbms.2016.1001
13. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965
14. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(3):513-537.
15. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269-281.
16. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2018;33(2):128-136. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6480
17. Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):431-439. doi:10.1007/s11926-011-0203-9
18. Huizinga TWJ. Genetics in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(5):703-716.
19. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid

arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):466-470. doi:10.1136/ard.2007.075622

20. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(3):499-512. doi:10.1093/rheumatology/ker299

21. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70-81. doi:10.1136/ard.2008.096487

22. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40(12):1426-1427. doi:10.1093/rheumatology/40.12.1426

23. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133. doi:10.1186/ar2022

24. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38-46. doi:10.1002/art.21575

25. Karlson EW, Chang S-C, Cui J, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):54-60. doi:10.1136/ard.2008.102962

26. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1830-1835.

27. Qin B, Yang M, Fu H, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:86. doi:10.1186/s13075-015-0601-x

28. Wesley A, Bengtsson C, Elkan A-C, et al. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated

protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(1):107-112. doi:10.1002/acr.21749

29. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol.* 2002;29(2):246-254.

30. Rodríguez LAG, Tolosa LB, Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(3):173-177. doi:10.1080/03009740802448825

31. Balogh Z, El-Ghobarey AF, Fell GS, Brown DH, Dunlop J, Dick WC. Plasma zinc and its relationship to clinical symptoms and drug treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1980;39(4):329-332.

32. Hakala M, Pöllänen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol.* 1993;20(10):1674-1678.

33. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-77. doi:10.1002/art.11434

34. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):530-535. doi:10.1136/ard.2007.072736

35. Symmons D, Turner G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41(7):793-800.

36. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804-3812. doi:10.1002/art.20731

37. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16. doi:10.1186/ar2123
38. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1249-1252.
39. Parks CG, D'Aloisio AA, DeRoo LA, et al. Childhood socioeconomic factors and perinatal characteristics influence development of rheumatoid arthritis in adulthood. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):350-356. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201083
40. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1588-1594. doi:10.1136/ard.2004.031666
41. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2009;117(7):1065-1069. doi:10.1289/ehp.0800503
42. Hazes JM, van Zeben D. Oral contraception and its possible protection against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(2):72-74.
43. Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 1992;28(3-4):228-230.
44. Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:53-62; discussion 62-63.
45. Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:131-142.

46. Jacobsson LTH, Jacobsson ME, Askling J, Knowler WC. Perinatal characteristics and risk of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2003;326(7398):1068-1069.
47. Wahle M, Krause A, Pierer M, Hantzel H, Baerwald CGO. Immunopathogenesis of rheumatic diseases in the context of neuroendocrine interactions. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:355-364.
48. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):757-760. doi:10.1210/jcem.83.3.4634
49. Walker DJ, Griffiths ID, Madeley D. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *J Rheumatol*. 1987;14(3):426-428.
50. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol*. 2012;4. doi:10.3402/jom.v4i0.11829
51. Okada M, Kobayashi T, Ito S, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84(12):e74-84. doi:10.1902/jop.2013.130079
52. Plenge RM. 89 - The contribution of genetic factors to rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:735-742. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00089-9
53. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1978;298(16):869-871. doi:10.1056/NEJM197804202981602
54. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):1044-1060. doi:10.1086/498651

55. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*. 2000;405(6788):847-856. doi:10.1038/35015718
56. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008;47(4):399-402. doi:10.1093/rheumatology/ken005
57. Johansson M, Arlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R19. doi:10.1186/ar1868
58. Pierer M, Kaltenhäuser S, Arnold S, et al. Association of PTPN22 1858 single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis in a German cohort: higher frequency of the risk allele in male compared to female patients. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R75. doi:10.1186/ar1945
59. Wesoly J, van der Helm-van Mil AHM, Toes RE, et al. Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2948-2950. doi:10.1002/art.21294
60. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Brown MA, Wordsworth BP. Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006;45(8):1009-1011. doi:10.1093/rheumatology/kei250
61. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18(13 Suppl):S295-302.
62. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9602):1861-1874. doi:10.1016/S0140-6736(07)60784-3
63. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(6):473-488. doi:10.1038/nrd1109

64. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(suppl_5):v3-v11. doi:10.1093/rheumatology/kes113
65. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-442. doi:10.1038/nri2094
66. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-361. doi:10.1038/nature01661
67. Nalbandian A, Crispín JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol*. 2009;157(2):209-215. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03944.x
68. Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM, Pope RM. TH-17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R93. doi:10.1186/ar2477
69. Yue C, You X, Zhao L, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2010;30(12):1553-1557. doi:10.1007/s00296-009-1179-x
70. Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49(1):15-24. doi:10.1093/rheumatology/kep329
71. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-1508.
72. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):203. doi:10.1186/ar2110
73. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S81-90. doi:10.1186/ar575
74. Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 Suppl 2:ii60-67.

75. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1521-1529. doi:10.1002/art.11143
76. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S96-103.
77. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-788. doi:10.1182/blood-2003-03-0672
78. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):469-480. doi:10.1185/030079908X261177
79. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol.* 2008;35(3):380-386.
80. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2009;48(6):421-426.
81. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104-3112. doi:10.1002/art.22117
82. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3551-3563. doi:10.1002/art.22175
83. Holers VM, Deane KD. 84 - Preclinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:698-

703. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00084-X

84. Brasington RD. 85 - Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:704-711. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00085-1

85. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J, Buchanan WW. Circadian rhythm in pain, stiffness, and manual dexterity in rheumatoid arthritis: relation between discomfort and disability. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(4):243-248.

86. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998;27:S18-S24. doi:10.1016/S0720-048X(98)00038-2

87. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-386. doi:10.1002/art.20018

88. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum*. 1990;33(6):761-767. doi:10.1002/art.1780330601

89. Padyukov L, Hytönen A-M, Smolnikova M, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol*. 2004;31(3):422-425.

90. Leach TJ. 88 - Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:727-734. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00088-7

91. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360. doi:10.1097/BOR.0b013e32835f693f

92. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of Extraarticular Rheumatoid Arthritis in Olmsted County, Minnesota, in

1995-2007 Versus 1985-1994: A Population-based Study. *J Rheumatol*. April 2011;jrheum.101133. doi:10.3899/jrheum.101133

93. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213-217. doi:10.1007/PL00006853

94. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):65-73. doi:10.1080/03009740310004621

95. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722-727.

96. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1992;89(6):2033-2039. doi:10.1172/JCI115814

97. Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: Is there a pattern predicting extraarticular manifestations? *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):853-863. doi:10.1002/art.20693

98. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):897-900.

99. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(1):62-67.

100. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907-927. doi:10.1016/j.berh.2007.05.007

101. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-

articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica*. 2010;5(4):286-291.

102. Turesson C, Matteson EL. 86 - Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:712-719. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00086-3

103. Nyhäll-Wåhlin B-M, Turesson C, Jacobsson LTH, et al. The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):81-87. doi:10.3109/03009742.2010.509103

104. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35(8):752-754.

105. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):251-259. doi:10.1080/030097402760375124

106. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1091-1095. doi:10.1007/s00296-006-0133-4

107. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1990;89(2):161-168.

108. Wilson A, Yu H-T, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:50S-57S. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.012

109. Ustun C, Kallab A, Loebl D, et al. Rheumatoid arthritis and immune thrombocytopenia: a report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2002;21(6):543-544. doi:10.1007/s100670200136

110. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(5):631-645. doi:10.1016/j.berh.2004.05.002

111. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH. Parenteral gold therapy in the Felty syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(2):107-112.
112. Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum*. 1989;32(2):194-201.
113. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1352. doi:10.1136/ard.2007.078915
114. al TC et. Liver disease in Felty's syndrome. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thorne+C%2C+Urowitz+MB%2C+Wanless+I%2C+et+al.+Liver+disease+in+Felty%E2%80%99s+syndrome>. Accessed October 8, 2018.
115. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(3):340-346. doi:10.1097/BOR.0b013e3282f798ed
116. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-1591. doi:10.1002/art.27405
117. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnat M-C, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1448-1451.
118. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-58. doi:10.1136/thx.2008.101691
119. Scott DG, Bacon PA. Response to methotrexate in fibrosing alveolitis associated with connective tissue disease. *Thorax*. 1980;35(10):725-731.
120. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):123-131. doi:10.1016/j.autrev.2011.09.001

121. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, Heit JA, Matteson EL. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: Increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):53-61. doi:10.1002/art.33322
122. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med.* 1969;124(6):714-719.
123. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):862-873.
124. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Đorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323-327.
125. Atchia II, Kidd CE, Bell RWD. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2006;12(6):291-293. doi:10.1097/01.rhu.0000249766.24780.95
126. Restrepo JP, Molina MP. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):559-561. doi:10.1007/s10067-009-1368-8
127. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):223-225. doi:10.3109/09273941003739928
128. al SG et. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schaublin+GA%2C+Michet+Jr+CJ%2C+Dyck+PJ%2C+Burns+TM.+An+update+on+the+classification+and+treatment+of+vasculitic+neuropathy>. Accessed October 11, 2018.
129. Laiho K, Kaarela K, Kauppi M. Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(3):227-230.

130. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:217-220.
131. Younes M, Korbaa W, Moussa A, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009;76(3):254-259. doi:10.1016/j.jbspin.2008.08.009
132. Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(1):35-40. doi:10.1097/BOR.0b013e32831c5303
133. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(2):88-98. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.04.006
134. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, Hallek M, Rubbert A. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008;47(6):929-930. doi:10.1093/rheumatology/ken129
135. Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1 Suppl 57):81-83.
136. Feist E, Burmester G-R. 30 - Role of laboratory tests in rheumatic disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:231-236. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00030-9
137. Sertpoyraz FM, Köse Ş, Kılıç Öztürk Y. Romatoid Artritli Hastalarda Romatoid Faktör Ve Anti-Ccp İlişkisi. 23(2):93-96.
138. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741-2749. doi:10.1002/art.11223
139. Ergin S. Romatoid artrit. In: Kutsal Y. BM, ed. *Fiziksel Tıp ve*

Rehabilitasyon. Vol 2. 3rd ed. ; 2016:1803-1817.

140. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):611-616.

141. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2762-2770. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2762::AID-ANR16>3.0.CO;2-#

142. Perry D, Stewart N, Benton N, et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol*. 2005;32(2):256-267.

143. Sakellariou G, Scirè CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(2):e56528. doi:10.1371/journal.pone.0056528

144. Aletaha D, Smolen JS. 96 - Evaluation and outcomes of patients with rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:790-801. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00096-6

145. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2814-2823. doi:10.1002/art.34543

146. 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(9):2625-2636. doi:10.1002/art.21235

147. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):640-647. doi:10.1002/acr.21649

148. Liang MH, Jette AM. Measuring functional ability in chronic arthritis: a critical review. *Arthritis Rheum.* 1981;24(1):80-86.
149. Kaya BB, İçağasıoğlu A. Romatoid artritli hastalarda Türkçe kısa form 36'nın (SF-36) güvenilirlik ve geçerliliği. *J Surg Med.* 2018;2(1):11-16. doi:10.28982/josam.368341
150. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.
151. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İç Ve Tedavi Derg.* 1999;12:102-106.
152. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145.
153. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1568-1580.
154. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues 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(1):14-19. doi:10.1002/art.20091
155. Geraldino-Pardilla L, Bathon JM. 97 - Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:802-808. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00097-8
156. KOLARZ G. Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatol Eur.* 1995;24:144-146.
157. Patrono C. 53 - Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Hochberg

MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:415-422. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00053-X

158. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852-2863. doi:10.1002/art.27592

159. Saag KG, Buttgereit F. 54 - Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:423-433. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00054-1

160. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 1997;350(9074):309-318. doi:10.1016/S0140-6736(97)01300-7

161. Johnsen AK, Weinblatt ME. 56 - Methotrexate*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:443-450. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00056-5

162. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-23.

163. Radovanović-Dinić B, Tešić-Rajković S, Zivkovic V, Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):715-724. doi:10.1007/s00296-018-4021-5

164. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):971-973. doi:10.1002/1529-0131(199705)40:5<971::AID-ART26>3.0.CO;2-7

165. Haraoui B. 57 - Leflunomide. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:451-458. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00057-7
166. Bykerk VP. 55 - Nonimmunosuppressive disease-modifying antirheumatic drugs. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:434-442. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00055-3
167. Couto D, Ribeiro D, Freitas M, Gomes A, Lima JLFC, Fernandes E. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. 2010;15(6):259-267. doi:10.1179/135100010X12826446921707
168. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003;42(1):6-13.
169. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000958. doi:10.1002/14651858.CD000958
170. Lie E, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Effectiveness of sulfasalazine and methotrexate in 1102 DMARD-naïve patients with early RA. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(4):670-678. doi:10.1093/rheumatology/ker356
171. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3068-3070. doi:10.1002/art.22157
172. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD000959. doi:10.1002/14651858.CD000959
173. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J*

Rheumatol. 2000;27(12):2927-2931.

174. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT, Lechat P, Piette J-C. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2005;4(2):111-115. doi:10.1016/j.autrev.2004.11.009

175. van Vollenhoven RF. 64 - Kinase inhibition: A new therapeutic principle in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:511-517. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00064-4

176. Thomas SS, Clements PJ, Furst DE. 58 - Immunosuppressives: Cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:459-467. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00058-9

177. Taylor PC. 63 - Tumor necrosis factor–blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:492-510. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00063-2

178. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):308-315. doi:10.1016/j.coph.2010.01.005

179. Vital EM, Dass S, Emery P. 60 - B-cell depletion. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:472-478. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00060-7

180. Gladman DD, Chandran V. 122 - Management of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:1008-1013. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00122-4

181. Choy EH. 59 - T-cell costimulation and other directed therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:468-471. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00059-0
182. Keystone E, Ombir MA. 62 - Interleukin-6 inhibition. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:485-491. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00062-0
183. Gabay C. 61 - Cytokine neutralizers: Interleukin-1 inhibitors. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Sixth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015:479-484. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00061-9
184. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1001-1009. doi:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1001::AID-ANR7>3.0.CO;2-P
185. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):614-624. doi:10.1002/art.10141
186. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(6):265-278. doi:10.1186/ar1447
187. Phull A-R, Nasir B, Haq I ul, Kim SJ. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chem Biol Interact*. 2018;281:121-136. doi:10.1016/j.cbi.2017.12.024
188. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):287-299. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016

189. Sena LA, Chandel NS. Physiological Roles of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Mol Cell*. 2012;48(2):158-167. doi:10.1016/j.molcel.2012.09.025
190. Mateen S, Moin S, Khan AQ, Zafar A, Fatima N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *PloS One*. 2016;11(4):e0152925. doi:10.1371/journal.pone.0152925
191. Dabbagh AJ, Trenam CW, Morris CJ, Blake DR. Iron in joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(1):67-73.
192. Heliövaara M, Knekt P, Aho K, Aaran RK, Alfthan G, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):51-53. doi:10.1136/ard.53.1.51
193. Sandal G, Uras N, Gokmen T, Oguz SS, Erdevi O, Dilmen U. Assessment of oxidant/antioxidant system in newborns and their breast milks. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013;26(5):540-543. doi:10.3109/14767058.2012.717998
194. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):653S-69S. doi:10.1093/ajcn/72.2.653S
195. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem*. 1989;58:79-110. doi:10.1146/annurev.bi.58.070189.000455
196. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176-186.
197. Turrell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244-253. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050
198. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
199. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems,

and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-762. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022

200. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-136. doi:10.1016/j.autrev.2004.09.002

201. Öztoprak SD, Günay T. Sağlık açısından toplumsal cinsiyet ve tütün kontrolü/Gender and tobacco control for health. *Turk J Public Health.* 2013;11(3):197-206.

202. Tehlirian CV, Bathon JM. Rheumatoid arthritis A. clinical and laboratory manifestations. *Primer Rheum Dis Thirteen Ed.* 2008:114-121. doi:10.1007/978-0-387-68566-3_6

203. Tuzcu A, Baykara RA, Omma A, et al. Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne.* September 2018. doi:10.2478/rjim-2018-0025

204. Giustarini D, Lorenzini S, Rossi R, Chindamo D, Di Simplicio P, Marcolongo R. Altered thiol pattern in plasma of subjects affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):205-212.

205. Altinel Acoglu E, Erel O, Yazilitas F, et al. Changes in thiol/disulfide homeostasis in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2018;60(6):593-596. doi:10.1111/ped.13569

206. Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2007;40(3-4):167-171. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.006

207. Kundu S, Ghosh P, Datta S, Ghosh A, Chattopadhyay S, Chatterjee M. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Free Radic Res.* 2012;46(12):1482-1489. doi:10.3109/10715762.2012.727991

208. Datta S, Kundu S, Ghosh P, De S, Ghosh A, Chatterjee M. Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis.

Clin Rheumatol. 2014;33(11):1557-1564. doi:10.1007/s10067-014-2597-z

209. Nakajima A, Aoki Y, Shibata Y, et al. Identification of clinical parameters associated with serum oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(6):926-930. doi:10.3109/14397595.2014.891495

210. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(5):361-369. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7740

211. Serdal Ogut MMÖ. Reasons and Effects of Biological Aging. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/307978623_Biyolojik_Yaslanma_Nedenleri_ve_Etkileri_Reasons_and_Effects_of_Biological_Aging. Accessed January 23, 2019.

212. Li Y, Goronzy JJ, Weyand CM. DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells: Rheumatoid arthritis as a model system. *Exp Gerontol.* 2018;105:118-127. doi:10.1016/j.exger.2017.10.027