



**maltepe** üniversitesi  
i s t a n b u l www.maltepe.edu.tr

T.C.

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**ROMATOİD ARTRİTTE KAN SİTOKİN SEVİYELERİNİN  
AKTİVİTE KRİTERLERİ İLE KORELASYONUNUN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR. YEŞİM CEYLAN  
İSTANBUL-2018



**maltepe** üniversitesi  
i s t a n b u l www.maltepe.edu.tr

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**ROMATOİD ARTRİTTE KAN SİTOKİN SEVİYELERİNİN  
AKTİVİTE KRİTERLERİ İLE KORELASYONUNUN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI:  
PROF. DR. SELİM NALBANT

DR. YEŞİM CEYLAN  
İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm; sonsuz sabrı, anlayışı, idarecilik vasfı, hekimliği ve üslubunu örnek aldığım; asistanı olmaktan onur duyduğum; tez danışmanım, değerli hocam Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Selim NALBANT'a,*

*Tezimi yazdığım süre boyunca bana değerli vaktini ayıran, yazdığım her satırda emeği olan, teknik desteğinin yanısıra dostluğunu da esirgemeyen kıymetli arkadaşım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şevin DEMİR'e,*

*Derin bilgisi, alçak gönüllülüğü ve hoşgörüsüyle, eğitim sürecimde pozitif katkıları olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Nihat AKBAYIR'a,*

*Kendisiyle çalışma fırsatım olduğu için şanslı olduğum, "Güzel İnsan" kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Attila SAYGI'ya,*

*Zorlu ihtisas eğitimi süresince, sonsuz manevi desteğiyle hep yanımda olan değerli ablam Sayın Doç. Dr. Nesrin SARIMAN'a,*

*Nezaketi ve yardımları için Maltepe Üniversitesi Rektör Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Manuk Norayık MANUKYAN'a,*

*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekim'i Sayın Prof. Dr. Alper KARAOĞLAN'a,*

*Tezime katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih Öner KAYA'ya,*

*Eğitimim süresince desteklerini gördüğüm Sayın Prof. Dr. M. Yaşar TÜLBEK'e, Sayın Prof. Dr. Orhan TÜRKEN'e, Sayın Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA'ya, Sayın Uzman Dr. Eşref ÖZER'e, Sayın Prof. Dr. Nurdan KOTEVOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY'a, Sayın Prof. Dr. Alpay ÖRKİ'ye, Sayın Prof. Dr. Altuğ KOŞAR'a, Sayın Prof.*

*Dr. Nilüfer EKŞİ DURAN'a, Sayın Prof. Dr. Ender LEVENT'e, Sayın Prof. Dr. Rahmi ÇUBUK'a, Sayın Doç. Dr. Orhun SİNANOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. M. Erinç SİTAR'a, Sayın Doç. Dr. Uğur DEVECİ'ye, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mahmure URAZ'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Talat Ercan ŞERİFSOY'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi M. Serdar YILMAZER'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Olgar BAYSERKE'ye, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARADENİZ'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Miruna Florentina ATEŞ'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hayal AHMETOĞLU'na, Sayın Uzman Dr. Zehra TEZVARAN'a, Sayın Uzman Dr. Işıl ATASOY'a, Sayın Dr. Nur Betül ÜNAL ÖZDEMİR'e,*

*Desteklerinden ötürü kıymetli asistan arkadaşım Sayın Dr. Münir AZİZY'e,*

*Rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ'a, Sayın Prof. Dr. Z. Serhan TUĞLULAR'a, Sayın Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER'e, Sayın Prof. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN'a, Sayın Prof. Dr. Mehmet KOÇ'a, Sayın Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN'a, Sayın Prof. Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR'a, Sayın Prof. Dr. Işık ATAGÜNDÜZ'e, Sayın Doç. Dr. Özlem TARÇIN'a, Sayın Doç. Dr. Arzu VELİOĞLU'na, Sayın Uzman Dr. Coşkun Özer DEMİRTAŞ'a, Sayın Uzman Dr. Fatma GEÇGEL'e, Sayın Uzman Dr. Yıldız İPEK'e,*

*Tezimin yazımı sırasındaki teknik desteklerinden dolayı Sayın Buğra EMİRCAN'a, Sayın İsa ÇELİKKANAT'a, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarının tüm ekibine, İç Hastalıkları Kliniği'nin değerli hemşireleri ve personeline,*

*Dostlukları ve desteklerini sürekli hissettiğim, başarılarımı ve mutluluklarımı tüm içtenlikleriyle paylaşan kıymetli arkadaşlarım Sayın Dr. Gamze GÜMÜŞ'e, Sayın Dr. F. Pınar BOYACI'ya,*

*Sahip olduğum en değerli varlıklar olan sevgili eşim ve canım oğluma*

*Teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Yeşim CEYLAN*

## KISALTMALAR

- AcarPs:** Anti-karbamile protein antikorları  
**ACPA:** Anti-sitrüllinize protein antikoru  
**ACR:** American College of Rheumatology  
**Anti-MCV:** Anti-mutant sitrüllinize vimentin  
**APRIL:** A proliferation induced ligand  
**BLyS (BAFF):** B lenfosit stimülatör  
**CDAI:** Clinical disease activity index  
**CRP:** C-reaktif protein  
**CSIF:** İnsan sitokin sentez inhibitörü  
**CXCL:** CXC kemokin ligandı  
**DAS:** Disease activity score  
**DMARD:** Disease-modifying anti-rheumatic drug  
**ELIZA:** Enzyme-linked immunosorbent assay  
**ESR (ESH):** Eritrosit sedimentasyon hızı  
**EULAR:** European league against rheumatism  
**FoxP3:** Forkhead box P3  
**GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör  
**GPI:** Glukoz fosfo izomeraz  
**Gp39:** Glikoprotein 39  
**HES:** Hassas eklem sayısı  
**HLA:** Human leukocyte antigen  
**HRCT (YRBT):** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi  
**HnRNP-A2:** Heterojen nükleer ribonükleoprotein  
**ICAM-1:** Intracellular adhesion molecule-1  
**IFN- $\gamma$ :** İnterferon-gama  
**IL-1ra:** İnterlökin-1 reseptör antagonisti  
**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin-1beta  
**INOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz  
**JAK:** Janus-Kinase

**LTx:** Lenfotoksin  
**MCP:** Monosit kemoatraktan protein  
**M-CSF:** Makrofaj koloni stimulan faktör  
**mi-RNA:** Mikro RNA  
**MKF:** Metakarpofalengeal  
**MMP:** Matriks metallo-proteinazı  
**MTF:** Metatarsofalengeal  
**MTX:** Metotrexate  
**PADI:** Peptidil arjinin deiminaz  
**PAS (PASII):** Patient activity scale  
**PG:** Prostaglandin  
**PIF:** Proksimal interfalengeal  
**PTPN-22:** Protein tirozin fosfataz-22  
**RA:** Romatoid artrit  
**RADAI:** Rheumatoid arthritis disease activity index  
**RANKL:** Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand  
**RAPID:** Routine assessment patient index data  
**RF:** Romatoid faktör  
**SDAI:** Simplified disease activity index  
**SOCS:** Suppressors of cytokine signaling  
**STAT:** Sinyal transducer activation of transcription  
**STNF-RI:** Solubl TNF reseptörü  
**ŞES:** Şiş Ekleme Sayısı  
**TACI:** Transmembran activator, calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor  
**TGF-β:** Transforming growth factor-Beta  
**Th:** T helper  
**TLR:** Toll-like receptor  
**TNF:** Tümör nekrozis faktör  
**TNF-α:** Tümör nekrozis faktör-alfa  
**TNF-R:** TNF reseptörü  
**TRAF:** TNF Receptor associated factor  
**Treg:** T-regulatory

## TABLÖLAR

Sayfa no:

<b>Tablo-1:</b> Romatoid artritte sitokinlerin sınıflandırılması.....	<b>11</b>
<b>Tablo-2:</b> 1987 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA sınıflaması.....	<b>18</b>
<b>Tablo-3:</b> 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri.....	<b>19</b>
<b>Tablo-4:</b> Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [DMARD'lar].....	<b>23</b>
<b>Tablo-5:</b> Romatoid artritte hastalık aktivitesi ölçümünde kullanılan yöntemler.....	<b>26</b>
<b>Tablo-6:</b> American College of Rheumatology (ACR) ve European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit remisyon kriterleri.....	<b>26</b>
<b>Tablo-7:</b> Gruplara göre yaş ve cinsiyet değerlendirmesi.....	<b>30</b>
<b>Tablo-8:</b> Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında DAS-28 ve DAS-44 ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	<b>31</b>
<b>Tablo-9:</b> Gruplara göre IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	<b>33</b>
<b>Tablo-10:</b> Gruplara göre TNF-R ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	<b>33</b>

<b>Tablo-11:</b> Gruplara göre IL-10 ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	<b>34</b>
<b>Tablo-12:</b> Gruplara göre sedimentasyon hızı ve CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	<b>35</b>
<b>Tablo-13:</b> Gruplarda DAS-28 ve DAS-44 ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi.....	<b>37</b>
<b>Tablo-14:</b> Gruplarda IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi.....	<b>38</b>
<b>Tablo-15:</b> Sedimentasyon hızı ve CRP ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi.....	<b>40</b>



## ŞEKİLLER

Sayfa no:

Şekil-1: Gruplara göre yaş dağılımları.....	30
Şekil-2: Gruplara göre cinsiyet dağılımları.....	31
Şekil-3: Gruplara göre DAS-28 ölçümlerinin dağılımları.....	32
Şekil-4: Gruplara göre DAS-44 ölçümlerinin dağılımları.....	32
Şekil-5: Gruplara göre TNF-R ölçümlerinin dağılımları.....	34
Şekil-6: Gruplara göre IL-10 ölçümlerinin dağılımları.....	35
Şekil-7: Gruplara göre sedimentasyon hızı ölçümlerinin dağılımları.....	36
Şekil-8: Gruplara göre CRP ölçümlerinin dağılımları.....	37
Şekil-9: Sedimentasyon hızı ile TNF-R ölçümlerinin ilişkisi.....	40
Şekil-10: CRP ile TNF-R ölçümlerinin ilişkisi.....	41
Şekil-11: Sedimentasyon hızı ile CRP ölçümlerinin ilişkisi.....	42

## **İÇİNDEKİLER:**

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>III</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>VII</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 ROMATOİD ARTRİT.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 ETYOPATOGENEZ.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3.1 GENETİK ALTYAPI.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3.2 EPİGENETİK.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.3 OTOİMMÜNİTE.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3.4 HÜCRESEL İMMÜN YANIT.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3.5 SİTOKİNLER.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3.6 ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK ÖZELLİKLER.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.1 TANI KRİTERLERİ.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4.2 KLİNİK TUTULUM ŞEKİLLERİ.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5 ROMATOİD ARTRİTTE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....</b>	<b>22</b>
<b>2.5.1 TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR.....</b>	<b>22</b>

2.5.2 ROMATOİD ARTRİTTE REMİSYON ÖLÇÜTLERİ.....	25
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1-SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ VE HASTA GRUPLARI.....	27
3.2-VERİLERİN TOPLANMASI.....	27
3.3-ALINAN KAN NUMUNULERİNİN LABORATUAR ANALİZİ.....	28
3.4-İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. SONUÇLAR.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
6. ÖZET.....	47
7. SUMMARY.....	48
8. KAYNAKÇA.....	50

## 1-GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), simetrik poliartrit şeklinde küçük eklemlerin tutulduğu, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulan eklemlerde ağrı, şişlik, hassasiyet ve sabah tutukluğu tipiktir. Primer bir eklem hastalığı olarak yaklaşılmamasına rağmen, çok çeşitli eklem dışı organ tutulumları da söz konusu olabilir. Kesin nedeni hala tam olarak bilinmeyen, çevresel, genetik ve henüz saptanmamış birçok etkenin karmaşık olarak rol aldığı ilginç bir patofizyolojik sürecin sonucudur.

Hastalarda eklem destrüksiyonlarının oluşmasını bütünüyle engelleyecek tedavi yöntemleri olmaması nedeniyle güncel yaklaşımda klinik bulgular henüz ortaya çıkmadan erken tanının konulması ve hızla erken tedavinin başlanması önemlidir.

Yıllar içinde tedavi yaklaşımlarında ortaya çıkan baş döndürücü gelişmelere rağmen, tam remisyon sağlanamaması ve tedaviye bireysel cevap farklılıkları, etyolojide çevresel, genetik ve birçok başka etkenin kompleks bir rol oynadığını düşündürür.

Oldukça karışık bir immünopatogenezin varlığı, hastaların tedavisini olduğu kadar remisyon tanımını da güçleştirmektedir.

Biz de bu prospektif araştırmada, romatoid artrit hastalarında “remisyon” kavramına yeni bir yaklaşım getirebilmek amacıyla, sağlıklı gönüllüler, remisyonunda romatoid artrit hastaları ve aktif dönemdeki romatoid artrit hastalarını içeren üç gruptan oluşan toplam 60 kişilik bir popülasyonda TNF- $\alpha$ , TNF-R, IL-1 $\beta$  ve IL-10 düzeyleri ile DAS-28 ve DAS-44 hastalık aktivite kriterleri arasındaki ilişki varlığını araştırmayı amaçladık.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1-ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, eklem kıkırdağı ve altındaki kemikte destrüksiyonla karakterize ve sinovyal hiperplaziyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sinovyal membranla sınırlanmış eklem kıkırdağına sahip herhangi bir eklemi tutabilir (1,2).

Romatoid sinovyumun invazif kısmına “pannus” denilir. Pannus yapısı, kıkırdak, kemik ve ligamentlerde erozif hasar oluşturur (3).

Hastalığın seyri oldukça değişkendir. Alevlenme ve remisyon periyodlarıyla gider. Kontrol edilemeyen inflamasyon; ilerleyici eklem hasarına, ağrıya, uzun süreli sakatlığa ve çoğu hastada yaşam kalitesinde azalmaya yol açar (2,4).

Hastaların %55-60 kadarında sinsi başlar ve sıklıkla el, el bileği ve ayakların küçük eklemleri etkilenir (5,6).

Romatoid artrit klinik prezentasyonunun heterojenitesi, patogenezin karmaşıklığını düşündürür (7,8).

Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık, ciddi enfeksiyon, lenfoproliferatif malignite, osteoporoz gibi durumların oranında yüksek artış olması, tedavi maliyetlerinin de artmasına yol açmıştır (9).

Romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüllinize protein antikorları (ACPA) analizleri, hastaların yarısına yakın kısmında hastalık kliniğinin ortaya çıkışından yıllar önce dolaşımdaki antikor varlığını göstermiştir (10). Erken tanıda ACPA'lar ve yeni sınıflama kriterleri kritik rol oynar (11).

Tedavide hastalık modifiye edici ajanların (Disease modifying antirheumatoid drug-DMARD) kullanımı, genel kabul gören bir yaklaşımdır (12). Bir çalışmada hangi tip ilacın ilk

olarak seçileceğine bakılmaksızın, agresif ve erken tedavi yaklaşımının klinik iyileşmede önemli rol oynadığı saptanmıştır (13). Sonuç olarak, hastalığın erken dönemlerinde yapılacak tedavinin hasar ve deformiteyi önlediği ve işlevleri koruduğu yönündeki görüşleri destekleyen birçok çalışma mevcuttur (14).

## **2.2-EPİDEMİYOLOJİ**

Romatoid artrit insidansı çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonunda nispeten sabittir ve tahmini insidans %0.5 ve %1 arasındadır. RA insidansı kuzeyden güneye ve kentsel bölgelerden kırsal alanlara doğru azalma eğilimindedir (15).

Romatoid artrit kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve 35-55 yaşları arasında pik yapar (1,16,17).

En yüksek RA oranı %5 ila %7 gibi bir sıklıkla Amerikan yerlilerinde görülür (18,19).

Afrika'nın bazı bölgelerinde çok daha düşük oranlarda RA saptanmıştır. Bu durum HLA-DRB1 ortak epitopunun düşük sıklığıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (20).

## **2.3-ETYOPATOGENEZ**

Romatoid artritin etyopatogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Fakat sinovyal histoloji, eklemlerde sitokin üretimi, eklem erozyonları ve hedef tedavilere verilen cevaplardan yola çıkılarak patogenetik bazı çıkarımlarda bulunulabilir (21).

Bir çok sinyal yolağı ve immün modülatör RA patofizyolojisinde rol alır. Süreç, mikrovasküler hasar, sayıca artmış sinovyal çeper hücreleri (makrofajlar, nötrofiller), lenfositik sinovyum infiltrasyonu, fibroblastlarla sinovyal hücrelerin proliferasyonu ve anjiogenezi artıran çeşitli inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle karakterizedir. Tüm bunların sonucunda sinovyal çeper hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi, kemik destrüksiyonuna yol açan osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu oluşur. Sinovisitler ve kondrositlerden salgılanan

MMP (Matriks metallo proteinazları) gibi proteolitik enzimler kartilaj yıkımına yol açar (22).

Kadın cinsiyette daha sık görülmesini, östrojenlerin immün-modülatör etkilerine bağlayan bazı çalışmalar vardır (25).

Bazı popülasyonlarda romatoid artrit tanılı hastalarda belli HLA-DR loküslerine daha sık rastlanır (26).

Epigenetik mekanizmalardaki değişikliklerden immün sistemin etkilenmesinin romatoid artrit ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (27).

Genel olarak romatoid artrit, patogenezinin genetik ve çevresel faktörler tarafından tanımlandığı ve çok faktörlü bir etkileşimin söz konusu olduğu kabul edilmektedir (28).

### **2.3.1-GENETİK ALTYAPI**

Pozitif aile öyküsü, romatoid artrit insidansını artırır ve hastaların %10-30'unda ailesel RA vakaları görülebilir. Buna karşılık monozigot ikizlerde konkordans oranı %12-15 ve dizigotik ikizlerde %3-4'tür (15,23,24).

Genetik predispozisyon, romatoid artrit gelişme riskinin %50-60'ından sorumludur (29,30).

HLA sınıf-2 molekülünü kodlayan loküs, bilinen en güçlü risk faktörüdür. HLA-DRB1 molekülünün 70-74. pozisyonları arasındaki aminoasit dizilimi RA ile ilişkili bulunmuş olup bu sekansa "ortak epitop" denilir. RA ile %30 ila %50 oranında genetik olarak ilişkilidir (27).

Ortak epitop ya da diğer adıyla şüpheli epitop, Glutamin-Lösin-Arjinin-Alanin-Alanin(QKRAA), DR-beta zincirinin üçüncü hipervaryabl bölgesinde bulunur (31).

Buna karşılık DRB1301 gibi diğer HLA genleri “DERAA” sekansı içerir ve bu sekans içeriği, romatoid artrit azalmış oranıyla ilişkilidir (32).

Bu paradigmaya uymayan bazı hastalıkların “mikrokimerizm”le açıklanabileceği iddia edilmiştir. Bu kavram, yetişkinlik boyunca dolaşımda bulunan ve persiste eden maternal hücrelerin ortak epitop eksprese edebileceği temeline dayandırılır (33,34).

Romatoid artrit patogeneğinde non-sitokin ve non-MHC genetik bağlantılar da tanımlanmıştır. PADI (Peptidil arjinin de iminaz) ve PTPN (Protein tirozin fosfataz )-22 ile ilişkili olanların gelişimde güçlü bir etkisi vardır. PADI tarafından arjinin post-translasyonel modifikasyonla sitrülline çevrilir. Romatoid artritte MHC proteinlerine etkili şekilde bağlanan yeni antijenlerin oluşmasından sorumludurlar. Bilinen dört PADI izoformu vardır. PTPN-22 ile romatoid artrit güçlü ilişkisi bulunmuştur. Bunlara ek olarak IL-6 fonksiyonunda rol oynayan IL-6 reseptör polimorfizmleri de romatoid artrit ilişkili bulunmuştur (35-38).

STAT-4, TRAF-1-C5 ve TNF AIP3 diğer RA ilişkili loküslerdir. İnsan genomu çalışmaları sonucunda bugün RA ile ilişkili yaklaşık 60 loküs bilinmektedir (39).

### **2.3.2-EPİGENETİK**

Epigenetik faktörler, primer DNA sekansını değiştirmeden gen aktivitesini değiştirerek romatoid artritte genetik ve çevresel faktörler arasında bağlantı kurar (40).

Epigenetik mekanizmalar, gen ifadesinin düzenlenmesiyle genetik bilginin nihai yorumunda yer alır. Epigenetik düzenleyicilerdeki genetik mutasyonlar, epigenetik profili değiştirebilir. Sonuçta genetik ve epigenetik mekanizmalar romatoid artrit araştırmalarında aynı madalyonun iki yüzü gibidir (27).

Güncel olarak insanlarda yaklaşık 2500 farklı mi-RNA keşfedilmiştir. Tüm bu miRNA’ların bazıları romatoid artritli hastalarda doğuştan ve adaptif immün cevapların regülasyonunda önemli bir rol oynar. Artan sayıda çalışmalar, romatoid artritli hastalarda farklı sıvılarda ve hücrelerde inflamasyon, sitokin sinyalizasyonu, kemik degradasyonu ve



hücrelerde invazif davranışa yol açabilecek anormal miRNA ekspresyonlarını göstermiştir (41).

miRNA'lar ve romatoid artrit patogenezi arasındaki potansiyel bağlantının anlaşılması, teşhis ve tedavi konusunda gelişecek yaklaşımların şekillenmesine katkıda bulunabilir (42,43).

Romatoid artrit eklemdaki inflamasyon alanında anormal ekspresyon gösteren ilk miRNA'lar: miRNA-16, miRNA-146a ve miRNA-155'tir (42,44).

miRNA-16 ve miRNA-146a, romatoid artrit patogenezindeki anahtar sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$ 'nın regülasyonunda rol oynar (45,46)

Romatoid artritte sinovyal hücreler ve periferik kan hücrelerinden aşırı eksprese edilen miRNA-155, proinflamatuvar sitokinler ve TLR ligandları arasındaki etkileşim yoluyla MMP'leri modüle edebilir ve eklemda inflamasyona yol açabilir (45,47).

miRNA-146a ve miRNA-155, immün dengenin devamından sorumludur. Romatoid artritte ekspresyonlarındaki değişiklikler, farklı immün hücrelerden sitokin sekresyonuna yol açar. Sırasıyla miRNA-146a ve miRNA-155, inflamatuvar cevabın negatif ve pozitif düzenleyicileridir (48).

miRNA-155 Thelper-1 ve Thelper-17 hücre cevaplarını regüle ederek T hücre ilişkili doku inflamasyonunu başlatır ve aynı zamanda IL-2 sinyalizasyonunun negatif düzenleyicisi olan SOCS-1'in hedeflenmesi yoluyla T-regülatuar (Treg) hücre dengesini kontrol eder. miRNA-155 gibi miRNA-146a Treg hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. miRNA-155'in aksine miRNA-146a Treg hücrelerin IFN aracılı patojenik Thelper-1 tepkilerini ve ilişkili iltihaplanmayı sınırlandırması için gereklidir (46,49).

miRNA-146a, proinflamatuvar immün cevabı oldukça azaltırken miRNA-155 ise bu sürecin gelişmesini sağlar (50).

miRNA-16 ve miRNA-146a'nın kan düzeylerinin ölçümü, hastalık aktivitesini monitörize etmek için biyobelirteç olarak kullanılabilir. Çünkü her ikisi de CRP ve DAS-28 ile pozitif korelasyon göstermiştir (42,50).

miRNA-10a, miRNA-16, miRNA-236 ve miRNA-203, sitokin sinyalizasyonunun ayarlanmasında etkili olabilir ve otoimmün inflamasyonun indüklenmesinden sorumlu olabilir (46,49).

Romatoid artrit hastalarında, sinovyumda miRNA-16 ve miRNA-203'ün upregülasyonu, TNF- $\alpha$  sinyal regülasyonundan ve matriks metalloproteinazlarının (MMP) artışından sorumlu olabilir. Ayrıca sinovyal hücrelerde IL-6 üretimini artırabilir (48,51,52).

miRNA-124a seviyelerinin artmış olduğu romatoid artritli sinovyal hücrelerde, kemoatraktan kemokin (MCP)-1 üretimi azalmıştır (53).

Romatoid artritte miRNA-202, miRNA-134a, miRNA-23, miRNA-346 ve miRNA-15a gibi çeşitli diğer miRNA'lar eksprese edilir (54).

miRNA'lar hastalığın erken teşhisinde, aktivite takibinde ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmesinde yararlı olabilir (46).

### **2.3.3-OTOİMMÜNİTE**

Romatoid artrit patolojik olarak heterojen yapıdadır. RF (Romatoid faktör) ve anti-sitrüllinize protein antikorları (ACPA) gibi otoantikörlerin varlığı nedeniyle sistemik otoimmün hastalıklardan biri olarak kabul görülür (4,55,56).

RF ve ACPA analizi sonucunda, RA tanılı hastaların yaklaşık yarısında, hastalık başlangıcından yıllar önce dolaşımda otoantikörler gösterilmiştir (10).

RF, RA tanılı hastaların %60-85'inde mevcuttur. ACPA %75 sensitivite ve yüksek spesifiteye sahiptir. Kesin tanı konulmuş romatoid artritli hastaların %94'ünde pozitifdir. Erken romatoid artritte %61 oranında pozitifdir. Böylece erken tanı belirteci olarak ve eklem destrüksiyonunu öngörmeye prognostik bir faktör olarak işe yarayabilir (57).

Bir çalışmada, erken ACPA artışının serumda daha sonra meydana gelecek TNF, IL-6, IL-12 ve IFN- $\gamma$  artışlarını öngördüğü gösterilmiştir (58).

Seropozitif hastalar, seronegatif hastalara göre daha ciddi hastalığa ve artmış kardiyovasküler komplikasyonlara sahiptir (59).

Romatoid artritli hastalarda keratine ve filagine karşı otoantikorlar raporlanmış olup bu antikorların filagrindeki sitrüllinize epitoplara bağlandığı gösterilmiştir. Arjininin post-translasyonel modifikasyonla sitrülline çevrilmesinde rol oynayan PADI (peptidil arjinin de iminaz) izoformlarından sinovya da en çok bulunanlar PADI-2 ve PADI-4'tür (38).

Sitrüllinize olmuş mutant vimentine karşı oluşmuş antikorlar da bir ACPA alt grubudur (60). Bu anti-MCV (mutant sitrüllinize vimentin) antikorlarının, RA tanısı almış hastalarda daha spesifik ve diğer ACPA'lara göre radyografik progresyonu öngörmeye daha etkili olduğu iddia edilmiştir. ACPA kapsamında "enolaz" veya "fibronektin" in çeşitli fragmanlarına karşı antikorlar da mevcuttur (61).

Amerikan yerlilerinde romatoid artritlenmemiş birinci derece akrabaların yaklaşık beşte birinde ve daha uzak akrabaların %10 kadarında ACPA pozitifliği gösterilmiştir (62).

RF ve ACPA artışı, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili bulunmuştur ve ateroskleroz plağında ACPA ekspresyonları gösterilmiştir (63,64).

ACPA ve RF pozitifliklerinin interstisyel akciğer hastalığı gelişimi için de risk faktörü oldukları gösterilmiştir (65).

ACPA'lar klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive eder (66).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, sitrüllinazyona uğramış proteinlere karşı oluşan immün cevabın, kemik-mineral dansitesinde azalmayı tetikleyebileceği gösterilmiştir (67).

RF ve ACPA'ya ek olarak romatoid artritli hastalarda başka antikorlar da mevcuttur. ACPA-negatif olan % 30 kadar hastada IgG ve IgA yapısında "AcarPs" (Anti-karbamile protein antikorları) bulunur. ACPA'lara benzer şekilde, romatoid artritli hastaların yaklaşık yarısında klinik hastalığın başlangıcından önce bulunur (68,69).

Romatoid Artritte Tip-2 kollajen gp 39 (kıkırdak glikoprotein-39) gibi kıkırdak antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar bulunabilir (70,71). Yine Glukoz-6-fosfoizomeraza (GPI) ve hnRNP-A2 (RA33) gibi yapılara karşı otoantikorlar oluşabilir (72,73).

### 2.3.4-HÜCRESEL İMMÜN YANIT

Romatoid artrit patofizyolojisi, hem T hem de B hücrelerince yönetilir ve çeşitli proinflamatuvar sitokinler bu süreçte rol alır. Çeşitli immün yanıtlar, aktive CD4 hücrelerince artırılır (74).

T hücreleri romatoid artritte inflamasyon ve doku hasarında hayati rol oynar. Artritle ilişkili antijenler T hücrelerine aktive B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerce sunulur. Bunlar immün hücreleri aktive ederek B hücre aktivasyonunu artırır, çeşitli sitokinleri sekrete eder ve destrüktif kondrosit ve osteoklast aktivasyonunu başlatır (75).

Çeşitli immün yanıtlar, aktive CD4+ T hücrelerince artırılır. Klasik olarak hücreSEL immünite T helper-1 hücrelerince düzenlenirken, humoral immünite T helper-2 hücrelerinin kontrolündedir. STAT-4 (Signal Transducer and Activation of Transcription-4), T helper-1 hücrelerince salgılanır. Farklı serilerdeki T hücrelerinin farklılaşmasında kritik rol oynar (74,76).

T helper-17 hücreleri, IL-6, TNF, GM-CSF, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda önemli rolleri vardır. İnsanda T helper-17 hücreleri için diferansiyasyon faktörleri: IL-1 $\beta$  ve IL-23'tür. Bir T hücre alt tipi olan düzenleyici (regülatuar) T hücreleri(Treg) bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı koruyucu rollere sahiptir. Treg'ler FOXP3(Forkhead box P3), CD4 ve CD25 eksprese eder (77). İlginç olarak intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun, Treg sayılarını azalttığı görülmüştür (78).

Aktive transkripsiyon faktörü STAT-3, romatoid artritte eklemde bolca bulunur ve Treg üretimini azaltırken T helper-17 farklılaşmasını artırır. Buna karşılık STAT-5 aksi yönde etkilidir (79). Terapötik olarak Treg aktivitesini iyileştirmek, T hücrelerinin sitokin üretimini azaltma potansiyeline sahiptir (80).

Sinovyal lenfositlerin proliferatif aktivitesinin yansması ve iltihabi durumun ciddiyeti ile ilişkili olarak romatoid artritteki sinovyal lenfositlerde yüksek seviyede telomerez aktivitesi vardır (81).

B hücreleri, romatoid sinovyumda total hücre sayısının %5'inin altındadır. Primer olarak reaktif lenfoid merkezlerde bulunur. Buna karşılık plazma hücreleri ve makrofajlar çoğunlukla bu merkezlerin dışında bulunur. B hücreleri romatoid sinovyumda CXCL 13 ve CCL 21 gibi kemotaktik faktörlerin etkisinde toplanır. LTx- $\alpha$ , TNF ve IL-6 gibi bir grup sitokin üretir. Bir TNF süper ailesi üyesi olan B lenfosit stimülatör (BLyS ya da BAFF) B hücre farklılaşmasını regüle eden bir moleküldür. BAFF hem B hem de T hücrelerinde bulunan TACI molekülüne bağlanır. APRIL (proliferasyon indükleyici ligand) B hücre proliferasyonunu sağlar (82).

B hücreleri, antijen sunumu, T hücre aktivasyonu, kemokin aktivasyonu, otoantikor ve sitokin üretimi yoluyla ileri patolojik sürece dahil olur (83).

RF ve ACPA varlığı romatoid artrit bir otoimmün hastalık olarak sınıflar ve RA patogenezinde B hücrelerinin rolüne işaret eder (21).

Bir diğer hücre tipi olan makrofajlar, romatoid artrit patofizyolojisinde kritik önemde olan TNF, IL-1 gibi sitokinlerin kaynağıdır. İnflamatuar cevaplarda ya stimülatör [IL-6, IL-12, IL-15, GM-CSF] ya da inhibitör [IL-1Ra, TGF- $\beta$ ] sitokinlerin kaynağıdır (84,88).

Mast hücreleri, romatoid sinovyumda az sayıda bulunur ama normal dokulara kıyasla artmış yoğunluktadır (89).

### **2.3.5-SİTOKİNLER**

Sitokinler, hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması, doku tamiri ve immün cevabın düzenlenmesi gibi önemli biyolojik süreçleri yürütür (83). "Sitokin" terimi Yunanca'dan köken alan iki sözcüğün ["cyto"= hücre ve "kine" = hareket] kombinasyonu ile türetilmiştir. Sitokinler, immün hücrelerden salınan hücre sel moleküllerdir. İnflamasyon, enfeksiyon ve yaralanma durumlarında hücre-hücre etkileşimine aracılık eder (90). Romatoid artritte eklemde IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-16, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler üretilir. Tedavide kullanılan biyolojik anti-sitokin ajanlara verilen klinik yanıt, RA patogenezinde

sitokinlerin rolünü pekiştirmektedir. Bu anti-sitokin tedavilere örnek olarak Anti-TNF- $\alpha$  [Adalimumab, Etanercept, Golimumab, İnfliksımab, Certolizumab], Anti-IL-6 [Tocilizumab] ve Anti-IL-1 [Anakinra] verilebilir (21). Romatoid artrit için etkili tedavisi için, sitokinlerin süreçteki rolünün ve efektör hücrelerle ilişkisinin anlaşılması önemlidir (91-96).

Romatoid artritte rol oynayan sitokin sınıfları Tablo-1’de belirtilmiştir (97).

**TABLO-1: Romatoid artritte sitokinlerin sınıflandırılması:**

<b>1-Proinflamatuvar sitokinler:</b>
IL-1 ve TNF- $\alpha$
<b>2-Eklemdaki inflamatuvar sitokinler:</b>
IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , GM-CSF
<b>3-Anti-inflamatuvar sitokinler:</b>
IL-10, IL-4, IL-13, IL-20
<b>4-Doğal sitokin antagonistleri:</b>
IL-1 reseptör antagonisti [IL-1Ra], Solubl Tip-2 IL-1 reseptör, Solubl TNF reseptörü [STNF-RI], IL-18 bağlayıcı protein

**KISALTMALAR:** IL(İnterlökin), TNF(Tümör nekrozis faktör), IFN(İnterferon), GM-CSF(Granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör)

IL-1 ve TNF- $\alpha$  romatoid artritte majör pro-inflamatuvar sitokinlerdir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinlerin salgılanması, kemik ve kıkırdakta çoklu zararlı etkilere sahiptir. Pro-inflamatuvar sitokinler lokal etkilidir fakat akut faz proteinlerinin üretimi, kronik hastalık anemisi, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz gibi durumlarda sistemik etkileri de olabilir (90-99).

Eklemdaki inflamatuvar sitokinler ise romatoid artritli hastalarda temel olarak eklemden serumdan daha yüksek seviyelerde bulunan sitokinlerdir. Bunlar ağırlıklı olarak pro-inflamatuvar sitokinlerdir ve çoğunlukla lokal eklem yıkımı ve ayrıca hastalığındaki sistemik etkilere sebep olur. IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF bunlara dahildir (97,99).

IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve IL-20; anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Romatoid artrit gibi

inflatuar bir süreç sırasında, immün sistem inflamatuvar reaksiyonu kısıtlamak için anti-inflatuar sitokinlerden yararlanır. Romatoid artritte sinovitte IL-10, IL-11 ve IL-13 gibi anti-inflatuar sitokinlerin baskın pro-inflatuar sitokinlere karşı yeterli lokal konsantrasyonda olmamaları, pro-inflatuar ve anti-inflatuar sitokinler arasında dengesizliğe yol açar (91, 92, 97).

İmmün sistem kendini sınırlayan ve kontrol eden kompleks bir sistemdir. Bu amaca hizmet eden doğal sitokin antagonisti moleküller; IL-1 antagonistleri [IL-1Ra], solubl TNF reseptörü [STNF-RI] ve IL-18 bağlayıcı proteindir. Fakat bu moleküllerle ilgili güncel bilgiler tam değildir. Sinovyal dokularda ve sinovyal sıvıda tespit edilen seviyeleri, inflamatuvar sitokinlere karşı koymak ve sitokin homeostazı sağlamak için yeterli değildir (91-96).

**IL-1:** IL-1 ailesi ana olarak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33'ten oluşur. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  aktivitesi, endojen bir inhibitör olan IL-1Ra(İnterlökin-1 reseptör antagonisti) tarafından bloke edilir. IL-1 reseptörü iki tiptir: IL-1RI ve IL-1RII. IL-1'in IL-1RI ile bağlanması, intrasellüler sinyal iletimine neden olur. Aksine IL-1RII ile bağlanma, sinyal iletimi için yeterli değildir (100).

Romatoid artritli hastalarda IL-Ra ile IL-1 seviyeleri arasında bir dengesizlik vardır (101).

IL-1 $\beta$ 'nın plazma ve sinovyal sıvıdaki yüksek konsantrasyonları, çoğu vakada görülmüştür ve sabah tutukluğunun da dahil olduğu çeşitli hastalık aktivite parametreleri için bir açıklama olabilir. IL-1 sinovyal fibroblast sitokinleri, kemokinler, iNOS, PG'ler ve MMPs salınımını artırır. Osteoklast aktivasyonu ve endotel hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu da çoğu vakada görülür (102).

IL-1Ra ekspresyonu, IFN- $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-4 ve IL-13 tarafından artırılırken IL-1 üretimi bu sitokinlerce azaltılır (103).

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra kodlayan genlerde bazı polimorfizmler bulunmuş olup IL-1 $\alpha$  genindeki polimorfizm, artmış RA eğilimi ve IL-1 üretimi artışıyla ilişkili bulunmuştur (32).

IL-1 $\beta$  gen polimorfizmleri ise IL-1 ekspresyonunu etkiler ve romatoid artritli hastalarda erozif hasarla ilişkilidir (104).

**TNF- $\alpha$ :** Romatoid artritte önemli bir rol oynar. İnflamasyondaki ana sitokinlerden biridir. Temel olarak aktive makrofajlarca üretilir. Ancak monositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve NK hücrelerince de üretilir. İki reseptörü vardır. 55KD reseptörü P55 veya TNF-RI olarak bilinir. 75 KD reseptörü P75 veya TNF-RII olarak bilinir. P55 reseptörü birçok dokudan eksprese edilir ve hem membrana bağlı hem de çözünür formu TNF'ye bağlanırken, P75 reseptörünün ekspresyonu spesifik olarak immün hücrelerde bulunur ve sadece membrana bağlı TNF P75'e bağlanır (105).

RA tanılı hastaların serumlarında TNF- $\alpha$  seviyesi artmıştır. RA'lı hastalarda inflamasyon ve eklem hasarından sorumludur (106). B lenfosit, T lenfosit ve NK hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını stimüle eder. IL-1, IL-6, IL-8 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin, matris metalloproteinazlarının üretimini indükler. Stromelizin, kollajenaz, prostaglandinler ve GM-CSF'nin sinovyal hücrelerde artışını regüle eder. Fibroblastlardan ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder(105).

Bazı yeni çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın birtakım anti-inflamatuvar etkileri bulunmuş olup, bu etkilerde TNF-RII'nin rolü düşünülmüştür (107,108).

Romatoid artritlilerde TNF geninin promotör bölgesindeki tekli nükleotid polimorfizmi, artmış TNF- $\alpha$  üretimi ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (109,110).

**IL-6:** Yüksek IL-6 seviyeleri, kan ve sinovyal fibroblastlarda çoğu hastada bulunmuştur. IL-6, nötrofilleri aktive edip reaktif oksijen radikalleri ve proteolitik enzimleri sekrete etmelerini sağlayarak inflamasyon ve eklem hasarına sebep olur (111).

Osteoklast ve B hücre aktivasyonu, T hücre üretimi ve farklılaşması, akut faz proteinleri ve hepsidin üretimi gibi etkileri vardır (112,113).

RANKL-ilişkili veya RANKL-bağımsız mekanizmalarla osteoklast farklılaşmasını uyarır. Romatoid artritli hastalarda CRP artışı, hipoalbuminemi ve hiperkoagülabilite gibi



laboratuvar bulgularının IL-6 tarafından oluşturulduğu düşünülür. Ayrıca artmış IL-6 düzeyleri, myokard infarktüsü olasılığında artışla paraleldir (114).

**IL-12:** Başlangıçta Naturel-Killer stimülatör faktör (NKSF) olarak tanımlanmış bir sitokindir (115). Monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerce üretilir (102).

Çalışmalarda Romatoid artritli hastalarda serumda ve sinovyal sıvıda osteoartritli hastalara kıyasla yüksek konsantrasyonlarda IL-12 gösterilmiştir ve bu yüksek seviyeler, hastalığın ciddiyeti ile korele bulunmuştur (116).

**IL-15:** Primer olarak makrofajlarda üretilir. IL-2 ve IL-4 ile yapısal benzerlikleri vardır. Sinovyal inflamasyonda düzenleyici rol oynar (117,119).

**IL-16:** IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ekspresyonunun baskılanması; Treg regülasyonu yoluyla anti-inflamatuar etkisi vardır (120).

**IL-17:** Yeni keşfedilen bir T hücre alt kümesi olan T helper-17 asıl kaynağıdır. Ancak CD8+ T hücreleri, NK hücreleri ve nötrofillerce de üretilebilir (102). IL-17 ailesinin altı üyesi vardır. IL-17A ve IL-17F en önemli üyeleridir ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Sırasıyla IL-17RA ve IL-17R reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (121). Lokal kemokin üretiminin artması, immün cevabın artışı [IL-6 üretiminin artışı yoluyla], kıkırdak hasarı, IL-16, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  etkilerinin artışına neden olur (118,122,123).

**IL-18:** Pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve RANKL gibi eklem destrüksiyonunun ana moleküllerinin üretiminin artmasıyla ilişkilidir. Fibroblast benzeri sinovyal hücrelerin ve kondrositlerin artmasına neden olur (124,125).

**IL-21:** Plazma seviyeleri, DAS-28'le korele bulunmuştur. T helper-17 hücrelerinin aktivasyonu, osteoklastogenezisin indüksiyonu gibi etkileri vardır (92).

**IL-32:** IL-32 düzeyleri, romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında bulunur ve seviyeleri, hastalık aktivitesi ve diğer sitokinlerin varlığıyla kuvvetle ilişkili bulunmuştur (126).

**IFN- $\gamma$** : İmmün modülasyonda hem üretim hem aktivasyon yoluyla görev alır (127, 128).

**GM-CSF**: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktördür. Romatoid artrit oluşumunu hızlandırır (129).

**IL-10**: İnsan sitokin sentez inhibitör faktörü(CSIF) olarak da bilinir. Monositler, makrofajlar, T ve B lenfositlerince üretilir. IL-10 reseptörü, Tip-2 sitokin reseptörüdür ve alfa ve beta zincirlerinden oluşur. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltan bir anti-inflamatuvar sitokindir (130).

IFN- $\gamma$  ekspresyonunu baskılamak yoluyla T helper-1 hücre aktivitesini inhibe eder. Sinovyal sıvıda artmış düzeylerde bulunur. Sinovyumda makrofaj aktivitesinin direkt inhibisyonuna yol açar. IL-4 ile kombine olarak kırıkta destrüksiyonuna karşı koruma sağlar (92,90).

Ayrıca HLA-DR ve B7 moleküllerinin ekspresyonunu engelleyerek, romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıdaki makrofajlardan antijen sunumunu engeller (131).

**IL-4**: Sadece sinovyal inflamasyon sırasında sinovyal sıvıda artmış seviyelerdedir. Romatoid artritte tip-1 kollajen yıkımının önlenmesinde etkindir (132-135).

**IL-13**: Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-13 artrit sırasında IL-10, IL-21R, galaktin-3 ve TGF- $\beta$  ile sinerjik inhibitör rol oynar (136).

**IL-20**: Osteoklast farklılaşmasının regülasyonunda rol oynar (137).

**IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)**: Düşük IL-1 reseptör antagonisti seviyeleri, eroziv hastalığa yol açar (138).

**Solubl Tip-2 IL-1 reseptörü**: İnterlökin-1 $\alpha$  [IL-1A], interlökin-1 $\beta$  [IL-1B] ve

interlökin-1 reseptör antagonistine [IL-1Ra] bağlanarak kompetitif inhibisyona yol açar ve yalancı bir reseptör aktivitesi yaparak bu ligandların aktivitesini engeller (139,140).

**Solubl TNF reseptörü (sTNFR1):** TNF- $\alpha$ 'yı engelleyen olası etkileri net değildir (141).

**IL-18 bağlayıcı protein:** Romatoid artritte IL-18'e bağlanarak eklem yıkımına karşı korur (142).

### 2.3.6-ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Romatoid artrit olasılığına katkıda bulunması muhtemel birçok çevresel faktör mevcuttur. Tanımlanmış en önemli çevresel risk faktörü olan sigara, hava yollarında PADI [Peptidil arjinin de iminaz] ekspresyonunu indükleyerek ACPA üretimini stimüle eder. Sigara ilişkili risk, sigaranın bırakılmasıyla tedrici olarak azalır. Erken evre romatoid artritlerde, ACPA oluşumu ile bronşial kalınlaşma arasındaki ilişkiyi gösteren HRCT çalışmaları, mukozal yüzeylerde lokal inflamatuvar yanıtın başlamış olabileceğini öne sürer (143-145).

Periodontitte Porphyromonas Gingivalis'in IL-1 üretimi ve T helper-17 üretimini artıran Toll-like reseptörü [TLR] stimüle ettiğine dair kanıtlar vardır. Barsakta Prevotella Kopri türlerinin varlığı, bakteriodesle eş zamanlı bir azalma ile birlikte erken romatoid artritte gözlenmiştir (146,147).

Yine enfeksiyöz etkenlerden Epstein-Barr Virüs proteinlerinin, moleküler taklit yoluyla, parvovirüsün direkt sinovyal enfeksiyonla, artrit oluşumunun patogeneğine katılabileceği ileri sürülmüştür (148-151).

Cinsiyet de bir etkidir. Kadınlarda romatoid artrit görülme oranı erkeklere kıyasla 2-3 kat fazla olup östrojenlerin etkisi, bu durum için bir açıklama olabilir (25). Gebelik sırasında sıklıkla son trimesterde remisyon söz konusu olup, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu, hücrel immünite değişimleri veya  $\alpha$ -feto-protein üretiminin bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (152).

Bir çalışmada romatoid artrit riskinin gebelik süresince azaldığı fakat doğumdan sonraki 12 ayda arttığı gösterilmiştir (153). Anne sütü vermenin romatoid artrit riskini azalttığını ve anne sütü verme süresinin uzunluğuyla RA riskindeki azalmanın paralel olduğunu (154), yüksek doğum ağırlığının RA riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (155,156).

Eksojen östrojen verilmesi, hastalıkta iyileşmeye yol açar. Benzer şekilde oral kontraseptifler romatoid artrit koruyucudur (157,158).

Alkol tüketiminin riskte azalmaya yol açabileceği, obezitenin ise adipokinlerin üretimi yoluyla riski artıracığı öne sürülmüştür (159).

Nutrisyonel etmenlerden zeytinyağı ve balık yağının RA gelişmesine karşı koruyucu olduğunu raporlayan çalışmalar mevcuttur. Protein ve kırmızı et tüketiminin ise inflamatuvar artropati riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (160).

Düşük D vitamini seviyeleri de artmış riskle ilişkilendirilmiştir (161). D vitamini, direkt olarak T hücrelerini etkileyerek T helper-1 hücrelerinin çoğalması ve sitokin üretimini engelleyebilir ve de T helper-2 kaynaklı sitokin üretimini artırabilir (162).

## **2.4-ROMATOİD ARTRİTE KLİNİK ÖZELLİKLER**

Romatoid artrit, eklemlerde şişlik, hassasiyet, sabah tutukluğu ve ciddi sakatlıklara yol açabilecek destrüksiyonlarla karakterize, sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülen otoimmün bir hastalıktır (163-167). Romatoid artrit çoğu hastada ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmemesine rağmen, yaşam beklentisiyle ilgili çalışmalar RA hastalarında sağ kalımın normal popülasyonda 3 ila 18 yıl kadar kısa olduğunu ortaya çıkarmıştır (168,169). Yapılan bir çalışmada, RA'lı bireylerde kişisel bakım desteğine ihtiyacın sağlıklı bireylere kıyasla %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir (170).

## 2.4.1-TANI KRİTERLERİ

**Tablo-2: 1987 American College of Rheumatology kriterlerine göre RA sınıflaması**

KRİTER	TANIM
Sabah tutukluğu	Eklemde ve eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
Üç ya da daha fazla eklemde artrit	Klinisyen tarafından tespit edilen en az altı haftalık eklem şişliği
El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF ve PİF eklemlerinde en az altı haftalık şişlik (en az bir eklem alanında)
Simetrik artrit	Vücudun her iki yanındaki eklemlerde simetri gösteren ve en az altı hafta süren tutulma (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu, mutlak simetri göstermese de kabul edilir)
Romatoid nodül	Eklem kenarları ve temas bölgelerinde klinisyen tarafından tespit edilen deri altı nodülleri
Romatoid faktör	Sağlıklılarda %5'ten az oranda pozitif bulunan bir yöntemle bakılmış olmalı
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka planda çekilmiş düz el grafiğinde belirgin erozyonlar ve eklem çevresinde osteoporoz içermelidir

**KISALTMALAR:** MKF(Metokarpofalengeal eklem), PIF(Proksimal interfalengeal eklem), MTF (Metatarsofalengeal eklem)

1987-ACR Romatoid Artrit kriteri Tablo-2’de sıralanmış olup, tanı için en az dört koşul bir arada bulunmalıdır. İlk dört koşul en az altı haftadır mevcut olmalıdır. Başka hastalık varlığı tanıyı dışlamaz. 1987-ACR Romatoid artrit sınıflama kriterleri, kendini sınırlayan artrit formlarını dışlamak için altı hafta veya daha uzun süre objektif sinovit varlığını gerektirir (171). Bu kriterlerin erken hastalık tespitinde duyarlılığı azdır. Erken tanı ve tedaviyi tanımlayan yeni RA kriterleri 2010 yılında *ACR [American College of Rheumatology]* ve *EULAR [European League against Rheumatism]* ortak çalışmasıyla önerildi. Bu yeni kriterler Tablo-3’te belirtilmiştir (172).

**Tablo-3: 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri:**

<b>Eklemler tutulumu</b>	1 büyük eklemler	0
	2-10 büyük eklemler	1
	1-3 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu olabilir veya olmayabilir)	2
	4-10 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu olabilir veya olmayabilir)	3
	>10 eklemler (en az bir küçük eklemler)	5
<b>Seroloji</b>	RF ve ACPA negatif	0
	RF veya ACPA düşük pozitif	2
	RF veya ACPA yüksek pozitif	3
<b>Akut faz reaktanları</b>	ESR ve CRP normal	0
	ESR veya CRP yüksek	1
<b>Semptomların süresi</b>	6 haftadan kısa	0
	En az altı hafta veya daha uzun	1

**KISALTMALAR:** RF(Romatoid faktör), ACPA(Anti-sitrüllinize protein antikorları)

Skor: 6 ya da üzerinde ise RA tanısı için anlamlıdır.

1987 ACR kriterleri ve 2010 ACR/EULAR kriterlerine dayanarak geriye dönük yapılan çalışmalarda eski kriterlere göre sınıflandırılmamış ya da erken artrit tanısı almış hastaların yaklaşık üçte biri yeni kriterlere göre RA tanısı almıştır (173,174). Romatoid artritte erken tanıda anti-sitrüllinize protein antikorları (ACPA) ve yeni sınıflama kriterleri kritiktir (11).

Erken RA hastalarında ACPA pozitifliğine ek olarak RA gelişimini öngören diğer özellikler: Radyografik erozyonların mevcudiyeti, simetrik artrit ve poliartrit (175).

## 2.4.2-KLİNİK TUTULUM ŞEKİLLERİ

Romatoid artrit klinik sonuçları yorgunluk, anoreksi, sabah tutukluğu, şiş ve hassas eklemler, ağrı ve sakatlıktır. Eklem dışı tutulumları arasında akciğer tutulumu, romatoid nodüller, keratokonjonktivitis sicca, üveit, romatoid perikardit, vaskülit, osteoporoz, anemi, kardiyovasküler tutulum vardır (176).

Kısa süreli ama yoğun eklem inflamasyonu epizodları ile karakterize “palindromik başlangıç” formu görülebilir. Birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilen ve kendi kendini sınırlayabilen bir formdur . Takip eden süreçte hastaların üçte biri ile yarısında daha tipik RA eklem tutulum paternine dönüşüm olur (177).

Tipik olarak yaşlı, erkek hastalarda görülen “Arthritis robustus” şeklinde özel bir klinik görünümü de mevcuttur (178).

El bileği tutulumunda metakarpofalangeal eklemlerde ciddi ulnar deviyasyon olur (179). Romatoid artrit tanılı bir grup hastayla yapılan çalışmada, hastaların yarısına yakınında ulnar deviyasyon, palmar sublüksasyon, zig-zag deformitesi, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi ve karpal tünel sendromu gibi durumların olduğu gözlenmiştir (180). Karpal tünel sendromu, el bileğindeki tenosinovite bağlı median sinir basısı nedeniyle oluşur (181). Omuz, kalça gibi orta ve büyük boyutlu eklem tutulumları da olabilir (182).

Tenosinovit de sık görünümlerden biridir. Tendon rüptürleri olabilir (183,184). Ayak bileği tutulumu; aşil tendonunda romatoid nodüller, spontan tendon rüptürü şeklinde olabilir (185).

Yetersiz kontrollü hastalarda servikal omurga tutulumu sıklıkla görülebilir. Atlantoaksiyel tutulum, kraniyal tutulum gibi ciddi klinik görünümler olabilir (186).

Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada, iki yıldan az süreli hastalığı olanların %80’inde radyolojik eklem erozyonu gösterilmesi, eklem erozyonunun erken başlangıcını destekler (187).

Hastaların yarısına yakınında gelişen eklem dışı tutulum mortalite ve morbiditeyi artıran kötü prognoza sahiptir (188).

Aktif hastalığı olan seropozitif hastalarda görülen romatoid nodüller, özellikle yoğun sigara içicisi erkek hastalarda daha yüksek oluşma riskine sahiptir (189). Küçük damar vaskülitisi formu olduğu düşünülen romatoid nodüller, sıkı kontrollü hastalarda ironik biçimde metotreksat tedavisinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (190).

Romatoid artritte yaklaşık beşte bir oranında sekonder Sjögren sendromu eşlik edebilir (191).

Romatoid artritteki sistemik inflamasyonun sonucunda artan M-CSF ve RANKL gibi büyüme faktörleri osteoklast farklılaşmasına ve kemik rezorpsiyonuna yol açarak fraktür gelişimine neden olabilir (192,193).

Nadir olarak “nekrotizan miyozit” şeklinde kas tutulumu olabilir (194).

Normokrom-normositer anemi, hafif trombositoz şeklinde hematolojik tutulum olabilir (195). Romatoid artritte malignite riski de artmıştır (9). Akciğer kanseri riskinin RA tanılı hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (196).

Dolaşımda immün kompleksler ve kriyoglobülinlerle birlikte düşük kompleman düzeyleri, vaskülitik tutulumla işaret edebilir (197). Tutulan damarlarda immün kompleks depolanması ile distal gangren ve obliteratif end-arterit görülebilir (198).

İnterstisyel akciğer tutulumu varlığında, tutulum olmayanlara göre hayatta kalma süresi 7 yıl daha kısadır (199).

Yapılan bir çalışmada ACPA-pozitif ve solunum semptomları mevcut olup, RA veya başka bir bağ dokusu hastalığı olmayan bir grup hastada HRCT ile kombine interstisyel akciğer hastalığı, izole interstisyel akciğer hastalığı, izole solunum yolu hastalığı ve pulmoner



fibrozis-amfizem kombinasyonu gibi paternler saptanmıştır (200).

Nadir olarak pnömokonyoz ve romatoid artrit birlikteliği olan ‘‘Kaplan sendromu’’ görülür (201).

Romatoid artrit tanılılarda konjestif kalp hastalığı riskinin RA tanısı olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (202). İnme ve myokard infarktüsü oranları da RA tanılı hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak iki kat yüksektir (203). Komplet kalp blokları, mitral ve aort kapak hastalıkları da RA’nın bir sonucu olarak gösterilmiştir (204-206).

ESR ve CRP gibi aktivite kriterlerinin majör kardiyak olaylarda güçlü belirleyiciler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (207,208).

Romatoid artrit; eklem dışı tutulum, erozif hastalık, sigara içimi, eşlik eden hastalıklar, HLA-DRB1’in ortak epitopunun varlığı, otoantikör pozitiflikleri, tanı ve tedavide gecikme kötü prognostik kriterlerdir (209-214).

## **2.5-ROMATOİD ARTRİTTE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

### **2.5.1-TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR**

Romatoid artrit tedavisinde DMARD’ların (Disease-modifying antirheumatic drugs) kullanımı, genel kabul gören bir yaklaşımdır (12).

Artrit saptandıktan sonra derhal DMARD tedavisi başlanan hastalarla, tedavinin geciktirildiği vakaların kıyaslandığı bir çalışmada; vakit kaybetmeden DMARD başlanan hastalardaki radyolojik progresyonun yavaşladığı ve fonksiyonel iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüştür (14,222,223).

Başlangıç DMARD tedavi seçimi metotrexat [MTX] olup, bu seçimin rasyonel nedenleri arasında: İlacın yüksek güvenilirliği, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi gibi

avantajları başı çekmektedir (224).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılmış ve halen kullanılmakta olan çeşitli DMARD seçenekleri Tablo-4'te (223,225-228) belirtilmiştir.

**Tablo-4: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [DMARD'lar]:**

• <i>Metotrexat</i>	• <i>Tofacitinib</i>
• <i>Sülfosalazin</i>	• <i>İnfliksımab</i>
• <i>Hidroksiklorokin</i>	• <i>Adalimumab</i>
• <i>Altın</i>	• <i>Ritüksımab</i>
• <i>Minosiklin</i>	• <i>Golimumab</i>
• <i>Leflunomid</i>	• <i>Etanercept</i>
• <i>Azatiyoprin</i>	• <i>Anakinra</i>
• <i>Penisilamin</i>	• <i>Abatacept</i>
• <i>Siklosporin</i>	• <i>Sertolizumab</i>
• <i>Glukokortikoidler</i>	• <i>Tocilizumab</i>

Glukokortikoidlerle ilgili çeşitli çalışmalarda; tedavi başlangıcında metotrexat ve prednizon kombinasyonu kullanan hastaların, sadece metotrexat kullananlara kıyasla daha iyi sonuçlar aldıkları gösterilmiştir (229).

Ayrıca günümüzde efektif DMARD sayısının ve ulaşılabilirliğinin artmasıyla, glukokortikoidlerin başarılı şekilde azaltılması daha mümkün hale gelmiştir (13,230,231). Düşük doz prednizonun metotrexat ile veya öteki DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanımı, erken romatoid artrit tedavisinde önerilmektedir (232).

Yapılan bir çalışmada; metotrexat, hidroksiklorokin ve prednizon alan hastalarda tedavi etkinliğinin DMARD monoterapisi alan hastalara kıyasla daha iyi olduğu bulunmuştur (233).

Birçok farklı çalışma verisi, kombinasyonların tekli ilaç tedavisine kıyasla daha üstün olduklarını göstermektedir ve hem konvansiyonel DMARD kombinasyonları hem de konvansiyonel DMARD'larla biyolojik ajanların kombinasyonları için bu paradigma geçerlidir (234).

Metotrexatla TNF inhibitörlerinin birlikte kullanımında, metotrexatın anti-drug antikor oluşumunu önlemesi nedeniyle etkinlik artışı söz konusudur ve anti-drug antikor oluşumunu önlemede metotrexatın en etkili tedavi yaklaşımı olduğu gösterilmiştir. Diğer bir konvansiyonel DMARD olan azatiyoprinin bu etkinliği %50 oranındadır (235).

Metotrexat, azatiyoprin ve hidrosiklorokin kombine kullanıldığı bir çalışmada, hastalarda %45 oranında remisyon sağlanmıştır ve kombinasyon iyi tolere edilmiştir (236).

Düşük doz azatiyoprin ve metotrexat kombinasyonlarının, her iki ilacın tek başlarına yüksek doz kullanımlarından daha etkili olduğu görülmüştür (237).

Tetrasiklinler ve türevlerinin de romatoid artrit tedavisinde kullanımıyla ilgili bazı çalışmalarda, minosiklinin romatoid artrit aktivitesinin klinik iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sebep olduğu görülmüştür (238,239).

Doksisiklin-metotrexat kombinasyonunun tek başına metotrexat kullanımından daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (240).

Biyolojik DMARD'larla birden fazla inflamatuvar sitokini inhibe etmek mümkündür. Biyolojik DMARD grubundan infliksimab, adalimumab, golimumab TNF inhibisyonu yoluyla, etenercept TNF-R proteini inhibisyonu yoluyla ve certolizumab TNF-pegile Fab fragmanı inhibisyonu yoluyla TNF inhibisyonu yaparken; anakinra IL-1 reseptörünü, tocilizumab ise IL-6 reseptörünü inhibe eder (21).

Biyolojik ajanlardan rituksimab, B hücrelerini inhibe ederken (241) abatacept, T hücresi aktivasyonu için gerekli olan CD80 veya CD86-CD-28 uyarıcı sinyalinin seçici olarak modüle ederek T hücre etkilerini inhibe eder (242,243).

Metotrexat ve infliksimsab kombinasyonunun, metotrexatın tek başına kullanımına göre radyografik progresyonu daha etkili şekilde yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (244). Metotrexata sülfasalazin ve hidrosiklorokin eklenen tedavi yaklaşımı ile, metotrexata etanercept eklenen tedavi yaklaşımının karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçları; geleneksel kombinasyonların hastalık aktivite hedefine ulaşmaya yardımcı olmadığı durumlarda TNF inhibisyonunun faydalı olabileceğini gösterir (245).

Remisyondaki hastalarda DMARD tedavisi sonlandırıldığında, yaklaşık %60 oranında hastalıkta tekrar aktifleşme meydana gelmiştir. Ayrıca remisyonda DMARD tedavisi kesildikten sonra hastalığın alevlenmesi halinde tekrar remisyona elde etmenin zorlaştığı görülmüştür (246,247).

Biyolojik ajanları kombine etmeye yönelik çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu tip denemelerde enfeksiyonların dahil olduğu ciddi yan etkilerde artış tespit edilmiş olup bu kombinasyon çalışmaları henüz kabul edilmemektedir (248).

## **2.5.2-ROMATOİD ARTRİTTE REMİSYON ÖLÇÜTLERİ**

Romatoid artrit, hastalık sürecinde karşılaşılan ciddi komplikasyonlar nedeniyle son 25-30 yılda hastalığa erken tanı konulması ve daha agresif tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır (215).

Hastalığa yaklaşımda hedef, remisyona veya olabilecek en düşük hastalık aktivitesine ulaşmaktır (216,217).

Bu tedavi hedeflerinin her biri için DAS-28 [Disease activity score in 28 joints], DAS-44 [Disease activity score in 44 joints], SDAI [Simplified disease activity index], CDAI [Clinical disease activity index] gibi hastalık aktivitesi ölçümü amaçlı çeşitli kompozit indeksler kullanılmıştır (218).

Remisyonu tanımlamak için kullanılabilen kompozit indekslerden bir kısmı Tablo-5'te (219,220) özetlenmiştir.

**Tablo-5: Romatoid artrit hastalık aktivitesi ölçümünde kullanılan yöntemler:**

YÖNTEM	SKOR ARALIĞI	REMİSYON	HASTALIK AKTİVİTESİNDE EŞİKLER		
			DÜŞÜK	İLİMLİ	YÜKSEK
28 eklemde hastalık aktivite skoru (DAS-28)	0-9.4	$\leq 2.6$	$\leq 3.2$	$>3.2$ ve $\leq 5.1$	$\geq 5.1$
Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI)	0.1-86.0	$\leq 3.3$	$\leq 11$	$>11$ ve $\leq 26$	$> 26$
Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI)	0-76.0	$\leq 2.8$	$\leq 10$	$>10$ ve $\leq 22$	$> 22$
Romatoid Artrit hastalık aktivite indeksi (RADAI)	0-10	$\leq 1.4$	$< 2.2$	$2.2$ ve $\leq 4.9$	$> 4.9$
Hasta aktivite ölçeği (PAS veya PASII)	0-10	$\leq 1.25$	$< 1.9$	$\geq 1.9$ ve $\leq 5.3$	$>5.3$
Rutin hasta değerlendirme indeksi verileri (RAPID)	0-30	$\leq 1$	$< 6$	$\geq 6$ ve $\leq 12$	$>12$

Klinik çalışmalarda kullanım amacıyla *American College of Rheumatology (ACR)* ve *European League against Rheumatism (EULAR)* ortak çalışmasıyla yeni bir remisyon tanımı geliştirilmiştir. Yeni ACR/EULAR Romatoid artrit remisyon kriterleri Boolean-based definition ve index-based definition şeklinde iki tanımlamadan oluşur. ACR/EULAR Romatoid artrit remisyon kriterleri, Tablo-6'da belirtilmiştir (11).

**Tablo-6: American College of Rheumatology (ACR) ve European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit remisyon kriterleri**

<i>Boolean-Based Definition</i>
Hasta, herhangi bir zamanda aşağıdaki koşulların tamamını karşılamalıdır: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hassas eklem sayısı <math>\leq 1</math></li> <li>Şiş eklem sayısı <math>\leq 1</math></li> <li>CRP <math>\leq 1</math> mg/dl</li> <li>Hastanın genel değerlendirmesi <math>\leq 1</math> [0-10 aralığında]</li> </ul>
<i>Index-Based Definition</i>
Herhangi bir zamanda SDAI [Simplified Disease Activity Index] $\leq 3.3$ olmalı

**KISALTMALAR:** CRP(C-reaktif protein)

Birçok çalışma verisi, remisyon tanımlarına uyan hastaların detaylı değerlendirmede aktif hastalığa sahip olduklarını göstermektedir (221).

Romatoid artrit tedavi sürecinde klinik ve radyografik progresyon her zaman paralellik göstermeyebilir. Bu amaçla Ultrasonografi ve Manyetik rezonans görüntüleme gibi tekniklerin kullanımı, klinik nedenlerle remisyonunda olduğu düşünülen hastalarda sinovit mevcudiyetinin ekartasyonunda işe yarayabilir (249).

### **3-MATERYAL VE METOD**

#### **3.1-SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ VE HASTA GRUPLARI**

Bu çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu'na sunulmuş ve 05/04/2017 tarih ve 2017/900/19 sayılı kararı ile onay almıştır. Çalışma öncesinde tüm katılımcılar detaylı olarak bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Hastalar 1987 ACR [*American College of Rheumatology*] kriterleri ile tanı konulan RA hastalarından oluşmaktadır. Çalışma kapsamına sağlıklı 20 gönüllü, ACR romatoid artrit remisyon kriterlerine göre remisyonunda olan 20 romatoid artritli hasta ve aktif romatoid artritli 20 hasta alınmıştır. Çalışma sürecinde Helsinki Deklarasyonu'na uyulmuştur.

#### **3.2-VERİLERİN TOPLANMASI**

Çalışmaya dahil olan hasta grubunun muayeneleri aynı hekim tarafından yapılarak hassas ve şiş eklem sayıları tespit edildi. Hastaların kendi durumlarını değerlendirmeleri (PtGA) ve 0 ile 100 arasında bir puan vermeleri istendi. Bu veriler ve sedimentasyon hızı

değerleri kullanılarak özel bir formülle hastaların DAS-28 ve DAS-44 hastalık aktivite skorları hesaplandı. Sağlıklı gönüllüler grubunda hastalık aktivite skoru hesaplanmadı.

$$DAS28 = 0,56X\sqrt{(HES)} + 0,28X\sqrt{(\text{ŞES})} + 0,70\ln(ESH) + 0,014X(\text{Genel durum})$$

HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

$$DAS44 = 0.53938 \times \sqrt{RAI} + 0.0675 \times (\text{ŞES}) + 0.330\ln(ESH) + 0.00722 \times (\text{Genel durum})$$

RAI: Ritcihe articular index, ŞES: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Hem sağlıklı gruptaki hem de romatoid atritli gruptaki hastalardan 10 cc venöz kan alınıp, bu kanların serumları ayrılarak -80 derecede saklanmıştır. Bu serumlardan ELIZA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve TNF-R düzeyleri ölçülerek, bu biyolojik moleküllerin remisyon kriteri olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Aynı anda yine her iki gruptan sedimentasyon hızı ölçümü için 1,8 ml'lik sodyum sitrat içeren özel olarak üretilmiş siyah kapaklı tüplere kan alınmıştır. CRP ölçümü için de 8,5 ml'lik sarı kapaklı tüplere kan alınmıştır.

### 3.3-ALINAN KAN NUMUNELERİNİN LABORATUAR ANALİZİ

Çalışma boyunca toplanan kan numunelerinde ELISA yöntemi kullanılarak IL-1 $\beta$  (e-Bioscience) pg/ml, IL-10 (e-Bioscience) pg/ml, TNF- $\alpha$  (e-Bioscience) pg/ml, TNF-R (e-Bioscience) ng/ml düzeyleri ölçüldü. Deneyler esnasında CION marka CA2000 model mikropilaka yıkayıcı kullanılmıştır. Okumalar Bio Tek marka ELX 800 model mikropilaka okuyucuda yapılmıştır. Sedimentasyon hızı analizi için Electa marka siyah kapaklı tüpe alınan kan örneği, uygun karışımın sağlanması için ters yüz edilmiş ve Sedy 40 cihazında otomatize çöktürme yöntemi ile ölçülmüştür. CRP analizi için BD (Becton Dickinson) marka sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilip serum elde edildikten sonra Siemens Dimension RxL Max cihazında türbidimetrik immünassay yöntemi ile ölçülmüştür.

### 3.4-İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number cruncher statistical system) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### 4-SONUÇLAR

Bu çalışmaya 20 sağlıklı gönüllü, 20 remisyonda romatoid artrit hastası ve 20 aktif romatoid artrit hastası olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. 2016-2017 yılları arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji Polikliniği'ne başvuran romatoid artrit hastaları arasından çalışma kriterlerini sağlayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; sigara içmemek, kortizol ve metotrexat dışında DMARD ve/veya antienflamatuar ilaç kullanmamak, kemoterapi almıyor olmak, hipotiroidik olmamak ve *American College of Rheumatology* (ACR) romatoid artrit remisyon kriterlerini sağlıyor olmak şeklinde belirlendi.



**Tablo-7: Gruplara göre yaş ve cinsiyet değerlendirmesi**

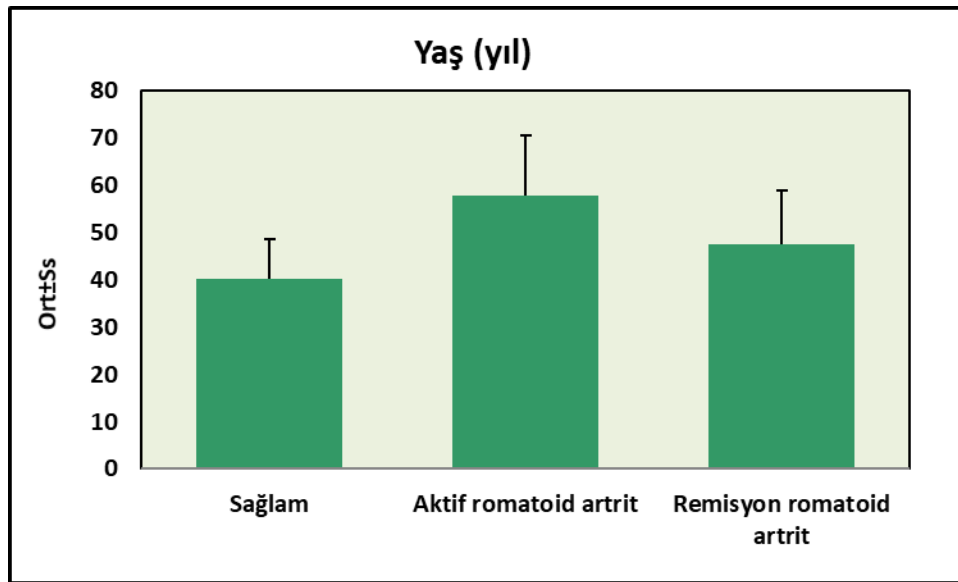
		<b>Sağlam (n=20)</b>	<b>Aktif romatoid artrit (n=20)</b>	<b>Remisyon romatoid artrit (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	23-53 (39,5)	20-72 (58)	25-73 (46,5)	<b><sup>a</sup>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	40,15±8,46	57,80±12,62	47,40±11,50	
<b>Cinsiyet; n (%)</b>	<b>Kadın</b>	9 (45,0)	19 (95,0)	15 (75,0)	<b><sup>b</sup>0,002**</b>
	<b>Erkek</b>	11 (55,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

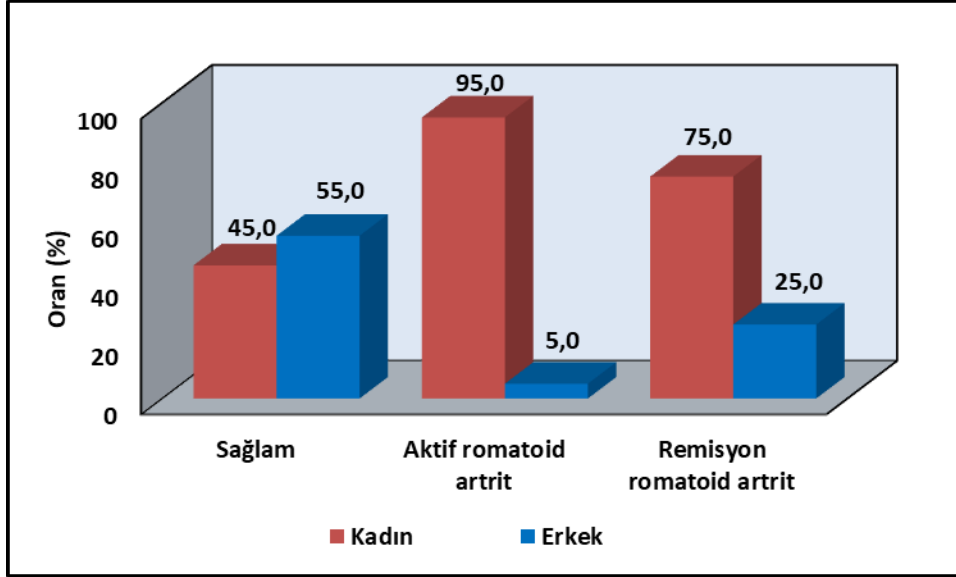
\*\* $p < 0,01$

Gruplara göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aktif romatoid artrit grubunun yaş ortalaması, sağlam bireylerden ( $p=0,001$ ) ve remisyon romatoid artrit grubundan ( $p=0,012$ ) yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sağlam bireylerin ve remisyon romatoid artrit hastalarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 1: Gruplara göre yaş dağılımları**

Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Aktif romatoid artrit grubundaki kadın oranı, sağlam gruptan yüksek bulunmuştur.



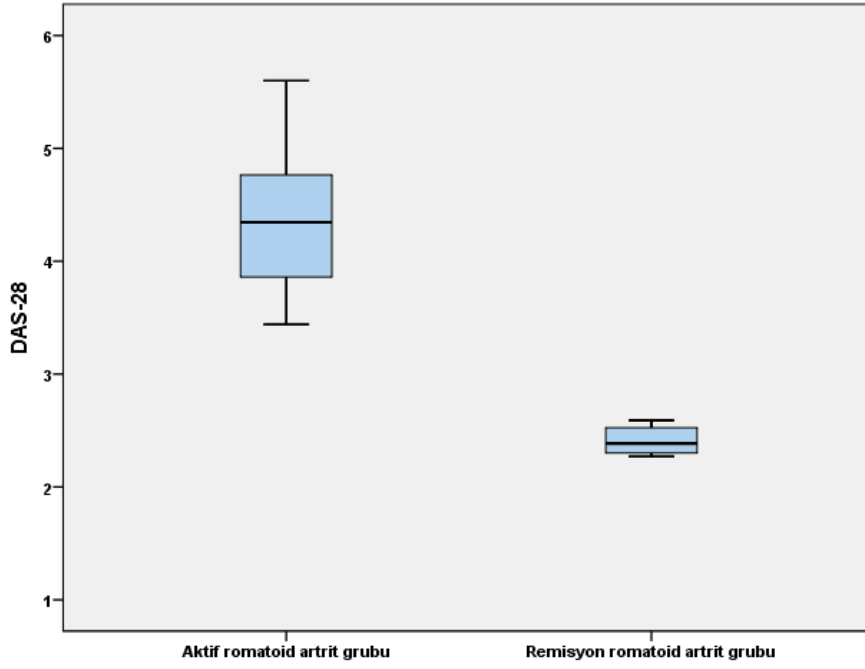
Şekil 2: Gruplara göre cinsiyet dağılımları

Tablo-8: Aktif romatoid artrit ve remisyon romatoid artrit gruplarında DAS-28 ve DAS-44 ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Aktif romatoid artrit (n=20)	Remisyon romatoid artrit (n=20)	<sup>c</sup> p
<b>DAS-28</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3,4-5,6 (4,3)	1,7-2,6 (2,4)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	4,34±0,63	2,36±0,21	
<b>DAS-44</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,9-3,5 (2,4)	0,8-1,5 (1,1)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	2,51±0,50	1,14±0,13	

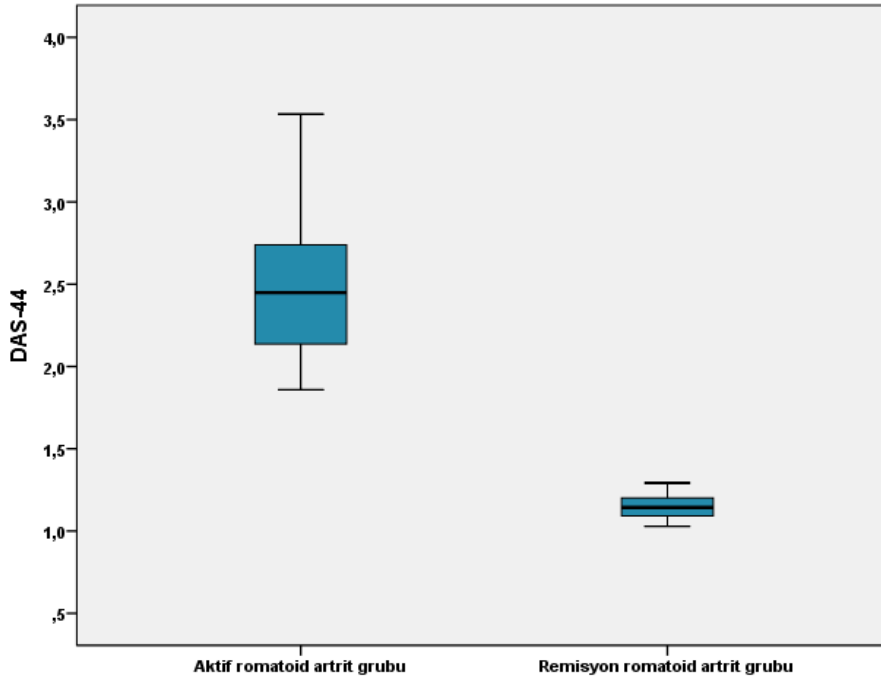
**KISALTMALAR:** DAS(Disease activity score). <sup>c</sup>Mann Whitney U Test \*\*p<0,01

Gruplara göre DAS-28 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri, remisyon romatoid artrit grubundan yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).



**Şekil 3: Gruplara göre DAS-28 ölçümlerinin dağılımları**

Gruplara göre DAS-44 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri, remisyon romatoid artrit grubundan yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).



**Şekil 4: Gruplara göre DAS-44 ölçümlerinin dağılımları**

**Tablo-9: Gruplara göre IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ölçümlerinin değerlendirilmesi**

		Sağlam (n=20)	Aktif romatoid artrit (n=20)	Remisyon romatoid artrit (n=20)	<sup>d</sup> p
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-8,4 (0)	0-0 (0)	0-0 (0)	<b>0,131</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>Ss</i>	0,48 $\pm$ 1,88	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-0,5 (0)	0-33,4 (0)	0-0,8 (0)	<b>0,265</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>Ss</i>	0,03 $\pm$ 0,10	1,87 $\pm$ 7,43	0,04 $\pm$ 0,19	

**KISALTMALAR:** IL(İnterlökin), TNF- $\alpha$ (Tümör nekrozis faktör-alfa) <sup>d</sup>Kruskall Wallis Test

Gruplara göre IL- $\beta$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

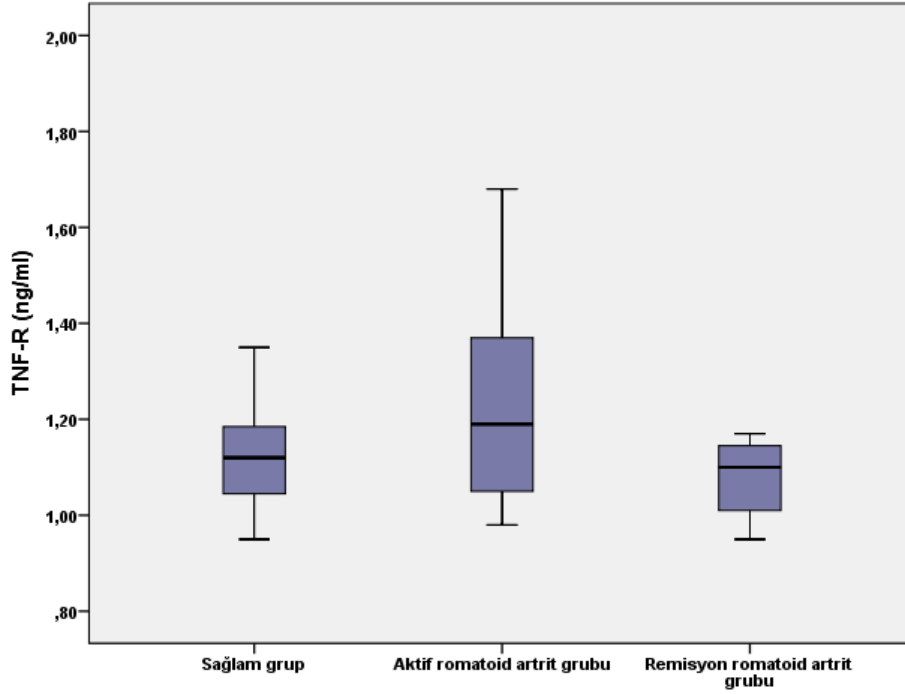
Gruplara göre TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo -10: Gruplara göre TNF-R ölçümlerinin değerlendirilmesi**

		Sağlam (n=20)	Aktif romatoid artrit (n=20)	Remisyon romatoid artrit (n=20)	<sup>d</sup> p
<b>TNF-R (ng/ml)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-1,6 (1,1)	1-2 (1,2)	1-1,4 (1,1)	<b>0,048*</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>Ss</i>	1,14 $\pm$ 0,15	1,25 $\pm$ 0,26	1,09 $\pm$ 0,11	

**KISALTMALAR:** TNF-R(TNF reseptörü) <sup>d</sup>Kruskall Wallis Test \* $p<0,05$

Gruplara göre TNF-R ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri remisyon romatoid artrit grubundan yüksek bulunmuştur ( $p=0,047$ ;  $p<0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



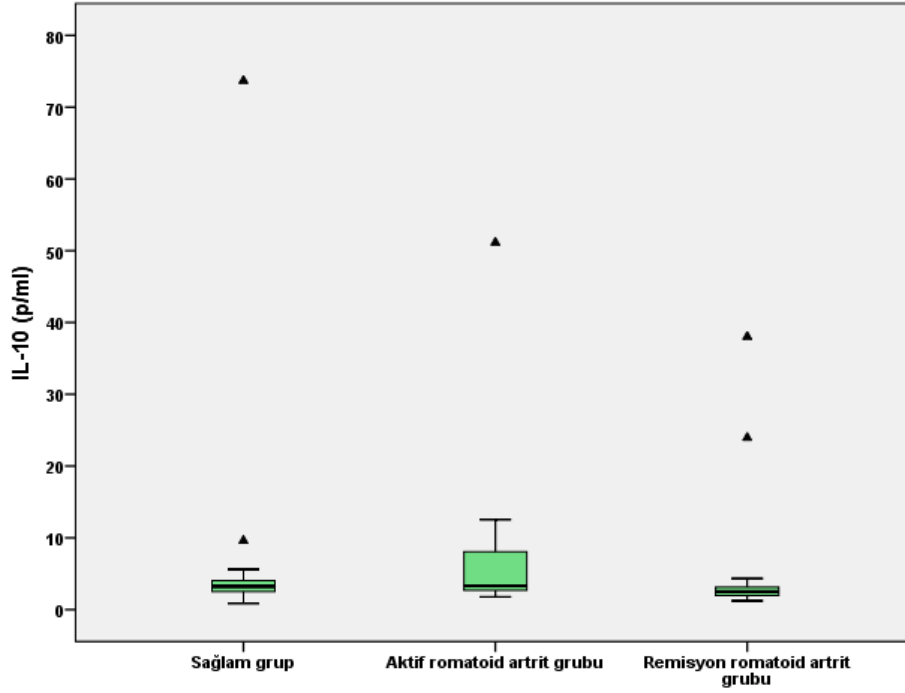
Şekil 5: Gruplara göre TNF-R ölçümlerinin dağılımları

Tablo-11: Gruplara göre IL-10 ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Sağlam (n=20)	Aktif romatoid artrit (n=20)	Remisyon romatoid artrit (n=20)	<sup>d</sup> p
<b>IL-10 (p/ml)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,9-73,7 (3,2)	1,8-51,1 (3,3)	1,2-38 (2,5)	<b>0,046*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	6,94±15,82	7,28±10,88	5,32±9,10	

**KISALTMALAR:** IL(İnterlökin) <sup>d</sup>Kruskall Wallis Test \* $p < 0,05$

Gruplara göre IL-10 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,046$ ;  $p < 0,05$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri remisyon romatoid artrit grubundan yüksek bulunmuştur ( $p=0,048$ ;  $p < 0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).



Şekil 6: Gruplara göre IL-10 ölçümlerinin dağılımları

Tablo -12: Gruplara göre sedimentasyon hızı ve CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Sağlam (n=20)	Aktif romatoid artrit (n=20)	Remisyon romatoid artrit (n=20)	<sup>d</sup> p
<b>SEDİM</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-13 (8)	12-63 (32,5)	4-30 (17,5)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	7,80±3,65	35,00±15,98	17,45±7,29	
<b>CRP</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-1,4 (0,1)	0,1-5,2 (1,2)	0,1-2,3 (0,2)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,28	1,67±1,57	0,48±0,62	

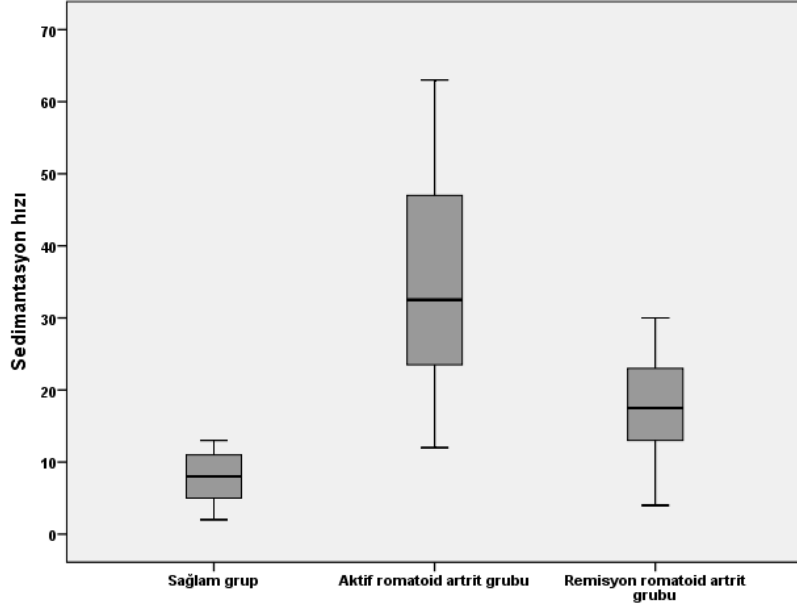
**KISALTMALAR:** Sedim(Sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif protein)

<sup>d</sup>Kruskall Wallis Test

\*\*p<0,01

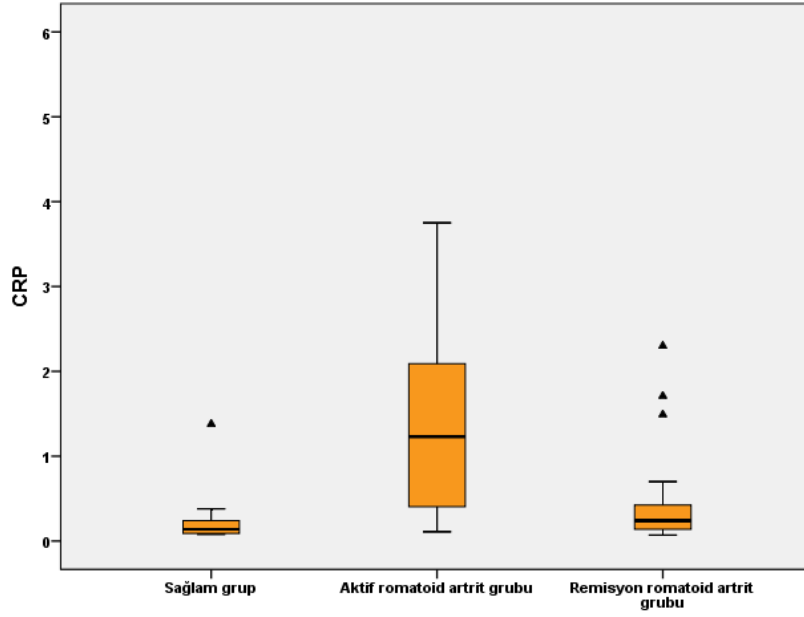
Gruplara göre sedimentasyon hızı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri, sağlam gruptan

( $p=0,001$ ) ve remisyon romatoid artrit grubundan ( $p=0,016$ ) yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Remisyonunda romatoid artrit grubunun ölçümleri de sağlam gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ).



Şekil 7: Gruplara göre sedimentasyon hızı ölçümlerinin dağılımları

Gruplara göre CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; aktif romatoid artrit grubunun ölçümleri, sağlam gruptan ( $p=0,001$ ) ve remisyonunda romatoid artrit grubundan ( $p=0,025$ ) yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sağlam ve remisyonunda romatoid artrit gruplarının CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 8: Gruplara göre CRP ölçümlerinin dağılımları

Tablo-13: Gruplarda DAS-28 ve DAS-44 ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi

		Aktif romatoid artrit (n=20)		Remisyon romatoid artrit (n=20)	
		DAS-28	DAS-44	DAS-28	DAS-44
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	R	-	-	-	-
	p	-	-	-	-
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	r	-0,260	-0,271	0,379	0,299
	p	0,267	0,247	0,099	0,201
TNF-R (ng/ml)	r	0,081	-0,059	0,414	0,201
	p	0,733	0,806	0,070	0,396
IL-10 (p/ml)	r	0,051	-0,022	0,158	0,188
	p	0,830	0,927	0,506	0,429
SEDİM	r	0,627	0,350	0,730	0,337
	p	<b>0,003**</b>	0,130	<b>0,001**</b>	0,146
CRP	r	0,344	0,105	0,221	0,133
	p	0,137	0,661	0,350	0,576
DAS-28 – DAS-44	r		0,893		0,395
	p		<b>0,001**</b>		0,084

**KISALTMALAR:** Sedim(Sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif protein), TNF- $\alpha$ (Tümör nekrozis faktör-alfa), TNF-R(TNF reseptörü), IL(İnterlökin), DAS(Disease activity score). “-“IL-1  $\beta$  ölçümlerinin hepsi 0 olduğundan sonuç vermiyor. r:Spearman’s Korelasyon Katsayısı \*\*p<0,01



*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; TNF- $\alpha$  ölçümleri ile DAS-28 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; TNF- $\alpha$  ölçümleri ile DAS-44 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; TNF-R ölçümleri ile DAS-28 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; TNF-R ölçümleri ile DAS-44 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; IL-10 ölçümleri ile DAS-28 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında; IL-10 ölçümleri ile DAS-44 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

**Tablo-14: Gruplarda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi**

		Sağlam (n=20)		Aktif romatoid artrit (n=20)		Remisyon romatoid artrit (n=20)	
		IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
TNF-R (ng/ml)	r	-0,041	0,076	-	-0,533	-	0,299
	p	0,863	0,751	-	<b>0,015*</b>	-	0,201
IL-10 (p/ml)	r	0,069	0,521	-	0,158	-	0,380
	p	0,773	<b>0,018*</b>	-	0,506	-	0,099
SEDİM	r	0,291	0,138	-	-0,245	-	0,339
	p	0,214	0,562	-	0,298	-	0,144
CRP	r	0,111	0,229	-	-0,113	-	0,299
	p	0,642	0,332	-	0,635	-	0,201
IL-1 $\beta$ –	r		0,442		-		-
TNF- $\alpha$	p		<b>0,048*</b>		-		-

**KISALTMALAR:** Sedim(Sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif protein), TNF- $\alpha$ (Tümör nekrozis faktör-alfa), TNF-R(TNF reseptörü), IL(İnterlökin) “-“IL-1  $\beta$  ölçümlerinin hepsi 0 olduğundan sonuç vermiyor.  
r:Spearman’s Korelasyon Katsayısı \* $p<0,05$

*Sağlam grupta;* TNF-R ölçümleri ile IL-1 $\beta$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta ve remisyonda romatoid artrit grubunda;* TNF-R ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). *Aktif romatoid artrit grubunda;* TNF-R ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında negatif yönlü (TNF-R arttıkça TNF- $\alpha$  azalan) %53,3 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:-0,533$ ;  $p=0,015$ ;  $p<0,05$ ).

*Sağlam grupta;* IL-10 ölçümleri ile IL-1 $\beta$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta;* IL-10 ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında pozitif yönlü %52,1 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,521$ ;  $p=0,018$ ;  $p<0,05$ ). *Aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında;* IL-10 ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta;* sedimentasyon hızı ölçümleri ile IL-1 $\beta$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta, aktif romatoid artrit ve remiyon romatoid artrit gruplarında;* sedimentasyon hızı ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta;* CRP ölçümleri ile IL-1 $\beta$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

*Sağlam grupta, aktif romatoid artrit ve remisyonda romatoid artrit gruplarında;* CRP ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

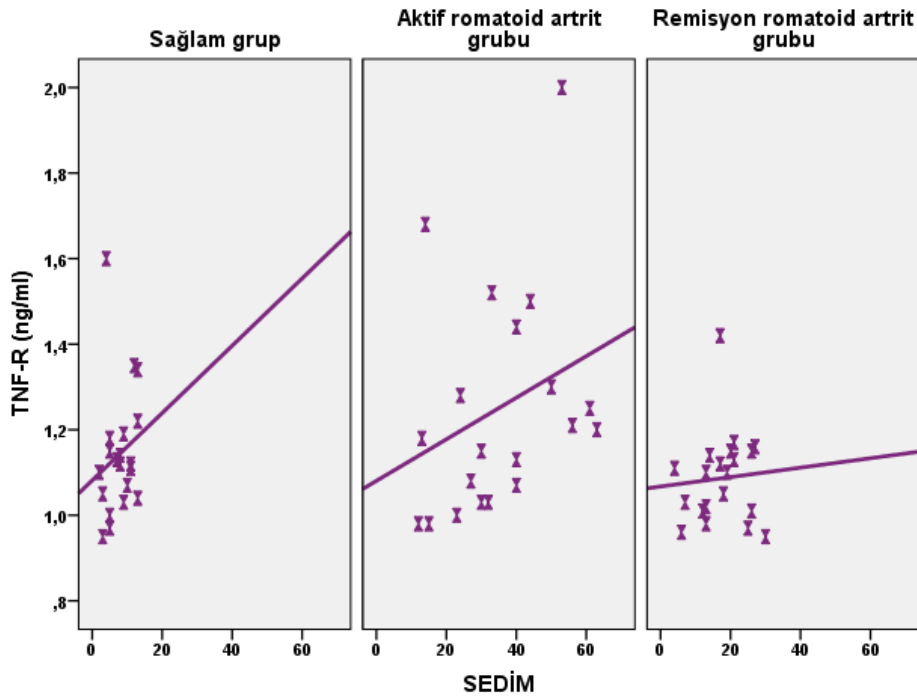
*Sağlam grupta;* IL-1 $\beta$  ölçümleri ile TNF- $\alpha$  ölçümleri arasında pozitif yönlü %44,2 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,442$ ;  $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ).

**Tablo 15: Sedimentasyon hızı ve CRP ölçümleri ile diğer ölçümlerin ilişkisi**

		Sağlam (n=20)		Aktif romatoid artrit (n=20)		Remisyon romatoid artrit (n=20)	
		SEDİM	CRP	SEDİM	CRP	SEDİM	CRP
TNF-R (ng/ml)	r	0,317	0,180	0,442	0,621	0,200	0,293
	p	0,173	0,447	0,048*	0,003**	0,398	0,211
IL-10 (p/ml)	r	0,246	0,418	0,169	0,108	0,329	0,352
	p	0,295	0,067	0,476	0,651	0,156	0,128
SEDİM – CRP	r		0,481		0,697		0,320
	p		0,032*		0,001**		0,169

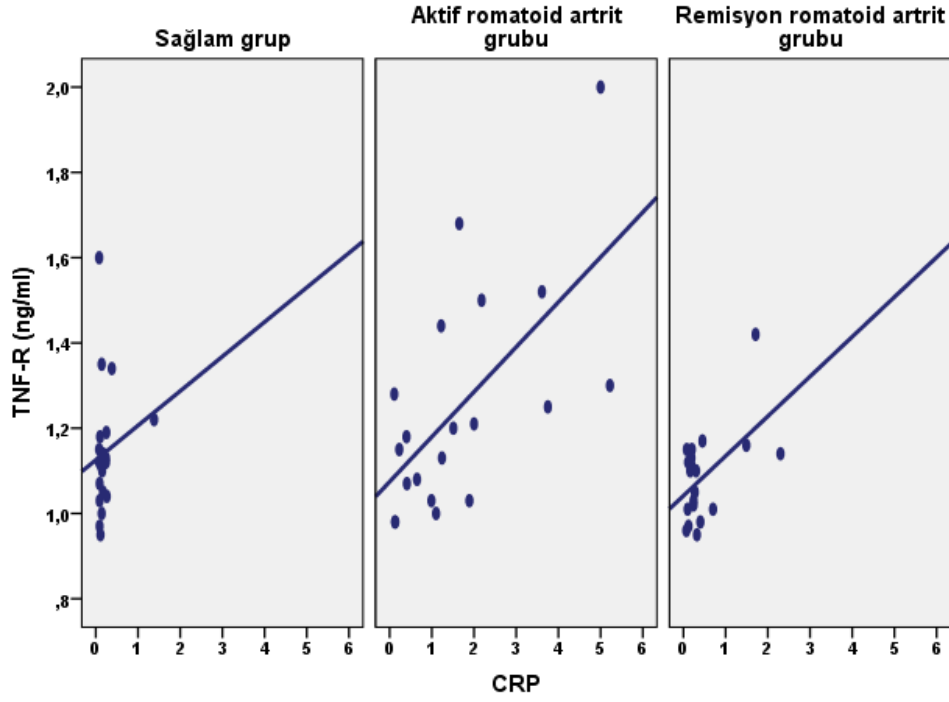
**KISALTMALAR:** Sedim(Sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif protein), TNF-R(TNF reseptörü), IL(İnterlökin), r:Spearman's Korelasyon Katsayısı \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Sağlam grupta ve remisyon romatoid artrit grubunda; TNF-R ölçümleri ile sedimentasyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Aktif romatoid artrit grubunda; TNF-R ölçümleri ile sedimentasyon hızı arasında pozitif yönlü %44,2 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,442$ ;  $p=0,048$ ;  $p < 0,05$ ).



**Şekil 9: Sedimentasyon hızı ile TNF-R ölçümlerinin ilişkisi**

*Sağlam grupta ve remisyonda romatoid artrit grubunda; TNF-R ölçümleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Aktif romatoid artrit grubunda; TNF-R ölçümleri ile CRP arasında pozitif yönlü %62,1 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,621$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ).*

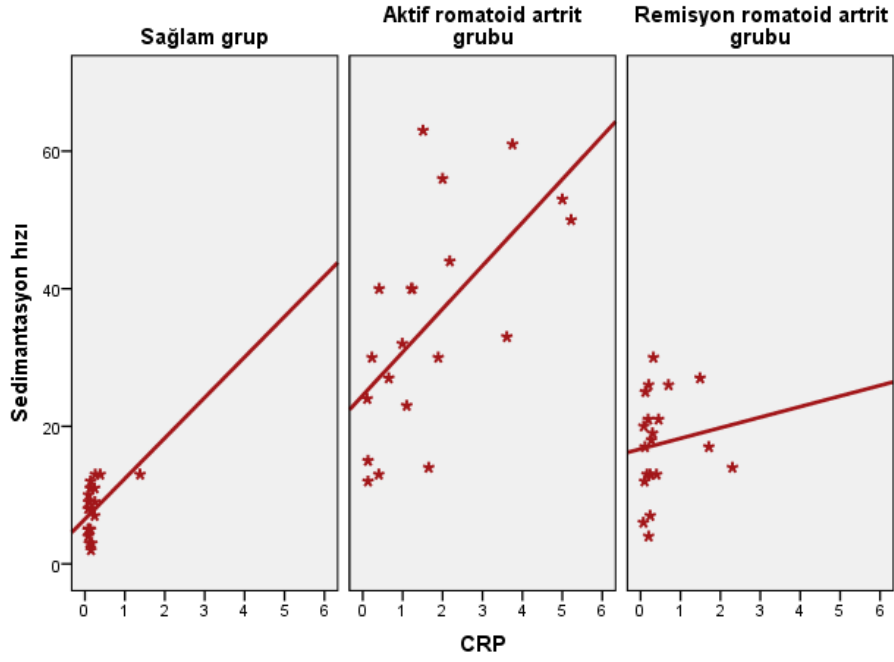


**Şekil 10: CRP ölçümleri ile TNF-R ölçümlerinin ilişkisi**

*Sağlam grupta, aktif romatoid artrit ve remisyon romatoid artrit gruplarında; IL-10 ölçümleri ile sedimentasyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Sağlam grupta, aktif romatoid artrit ve remisyon romatoid artrit gruplarında; IL-10 ölçümleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*

*Sağlam grupta; sedimentasyon hızı ve CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü %48,1 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,481$ ;  $p=0,032$ ;  $p<0,05$ ). Aktif romatoid artrit grubunda; sedimentasyon hızı ve CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü %69,7 düzeyindeki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $r:0,697$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Remisyon romatoid artrit grubunda sedimentasyon hızı ve CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).*



**Şekil 11: Sedimentasyon hızı ile CRP ölçümlerinin ilişkisi**

## 5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatoid artrit genellikle periferik küçük eklemlerin simetrik şekilde tutulduğu, inflamatuvar sinovitle karakterize, bazı vakalarda eklem dışı tutulumların da görüldüğü kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır (32).

Hastalık geliştiğinde sinovyal sıvıda birçok sitokin eksprese olur ve aktifleşir (102). Sitokinlerin romatoid artrit patogenezinde anahtar medyatör oldukları düşünülür (92).

Sitokinler ile otoimmün hastalıkların ilişkisi her zaman bu hastalıklarla uğraşanlar için dikkat çekici olmuştur. Çünkü sitokinler hem otoimmün hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasında hem de tedavi seçeneklerinin zenginleştirilmesinde günümüz bilgi birikiminde oldukça belirleyici olmuşlardır. Biz de bu noktadan hareketle planladığımız bu çalışmamızda RA' da hem tanıda hem de aktivasyon belirlenmesinde mevcut kriterler yerine bir belirleyici (markır) çalışmayı amaçlamıştık. Çalışmaya konu ettiğimiz sitokinlerle romatoid artrit ilişkisine ait pek çok çalışma mevcuttur. Ancak gerçek hayatı taklit eder şekilde klinik ile

ilişkinini araştıran ilk çalışmadır. Bu sebeple de klinik güvenilirliği tam sağlamak için hem DAS-28 hem de DAS-44 kriterleri ile sitokin ve akut faz reaktanlarını karşılaştırdık. Aktif romatoid artritli, ACR kriterlerine göre remisyonda romatoid artritli ve sağlıklı gönüllülerden oluşan üç grup hastada; serumda TNF- $\alpha$ , IL-10, soluble TNF-R ve IL-1 $\beta$  düzeylerini araştırdık.

TNF $\alpha$ 'nın artmış seviyeleri, RA tanılı hastaların serumlarında bulunur ve RA'lı hastalarda inflamasyon ve eklem hasarından dolayı olarak sorumludur (106).

TNF reseptörleri, çeşitli hücre membranlarında bulunan TNFR1 ve esas olarak immün ve endotel hücrelerden eksprese edilen TNFR2 olmak üzere iki tiptir (250,251). Solubl TNF reseptörü, TNF- $\alpha$ 'nın etkisini membrana bağlı TNF- $\alpha$  reseptörleriyle yarışarak azaltır (252).

IL-10, proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltan bir anti-inflamatuvar sitokindir (130).

IL-1 $\beta$ 'nin plazma ve sinovyal sıvıdaki yüksek konsantrasyonları, çoğu vakada görülmüştür ve sabah tutukluğununda dahil olduğu çeşitli hastalık aktivite parametreleri için bir açıklama olabilir (102).

Beklediğimiz sonuç çalışmaya dahil ettiğimiz sitokinlerden bir tanesinin hem akut faz reaktanları hem de aktivasyon kriterleri ile ilişkili olmasıydı.

Çalışmanın sonunda ilginç olarak CRP ile solubl TNF-R arasında sedimentasyona göre aktif romatoid artritli grupta oldukça anlamlı bir ilişki bulundu. Sedimentasyon değil de CRP ile ilişkili çıkması aslında CRP yi kontrol eden IL-6'nın da aktivasyonda önemli bir katkı sağladığının da bir yerde göstergesidir. TNF-R ile TNF- $\alpha$  arasındaki negatif korelasyonu bu sonucun doğruluğunu kanıtlayan önemli bir ilişki olarak kabul ettik. Çünkü inflamasyonda rol alan reseptörlerin artması, inflamatuvar ürünün plazma seviyelerinin azalmasına yol açacaktır. Çalışmamızda iki klinik aktivite skorunu kullanmış olmamız da bu sonuçlarımızın güvenilirliğini arttıran önemli bir etken olmuştur.

Benzer şekilde Cope ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, romatoid artrit hastalık aktivitesi ile solubl TNF-R düzeyleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (253).

Elliot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF- $\alpha$ 'ya karşı oluşturulmuş monoklonal antikor uygulandığında soluble TNF-R'nin azalmasının, hastalık aktivitesinde iyiye gidişle ilişkili olduğu bulunmuştur (254).

Aktivasyonu olan grupta özellikle solubl TNF-R seviyesinin; TNF seviyesi çok yükselmemişken artması ve CRP seviyesi ile ilişkili bulunması, çalışmanın ilgi çekici bulgusu oldu.

Bu sonuç iki sebebe istinaden "ilgi çekici" olarak nitelendirildi:

1-Teorik bilgi olarak hastalık aktivasyonu ile CRP Ankilozan Spondilitle daha alakalı iken (255), sedimentasyon hızı romatoid artrit ile daha alakalıdır (256). Ancak çalışmamızda hem TNF-R ile hem de aktivasyon ile CRP daha alakalı bulundu.

Charles ve arkadaşlarının romatoid artrit anti-TNF tedavileri izleyen sitokin, sitokin inhibitörü ve akut faz proteinlerinin regülasyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; romatoid artrit hastalık aktivitesinin izleminde CRP kullanımının daha rasyonel bir yaklaşım olduğu bulunmuştur (257).

Vaiopoulos ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalarda serum TNF-R seviyelerini araştırdıkları bir çalışmada; aktif romatoid artritli hastalarda serumda solubl TNF-R konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve serum TNF-R düzeyi ile CRP arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (258).

2-Romatoid artrit tedavisinde bloke etmeyi hedeflediğimiz TNF- $\alpha$  seviyeleri, her üç çalışma grubunda da çok fazla farklılık göstermedi.

Her ne kadar bazı çalışmalarda romatoid artritli hastalarda, sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri saptanmış olsa da (259,260); bir çalışmada romatoid

artritli hastaların yaklaşık yarısında başlangıçta dolaşımında TNF- $\alpha$  saptanmasına rağmen, genel olarak anlamlılık arzetmeyen düşük seviyelerde bulunmuştur (257).

Buna rağmen tedavi seçenekleri arasında TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesi; hem eklem hasarının hem de hastalığın sistemik etkilerinin önlenmesinde genel olarak başarılı sonuçlar vermektedir (261-263).

TNF- $\alpha$ 'nın baskın rolü nedeniyle, romatoid artrit tedavisinde birçok yan etkilere rağmen TNF- $\alpha$  blokerleri güncel standart tedavilerdir (264,265).

Benzer şekilde TNF- $\alpha$  blokajının inflamatuvar kemik yıkımını önlediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (266,267).

Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi, aktivasyonla doğrudan doğruya ilişki araştırılmamıştır. TNF- $\alpha$ , proinflamatuvar bir sitokindir. Dolayısıyla aktivasyon için serum seviyesine bakıldığı zaman zarfında, yarı ömrü çok kısa olan bu sitokin aslında sitokin zinciri içerisindeki görevini yerine getirmiş ve klirensi sağlanmış oluyor. Oysaki reseptörü daha uzun süre ortamda kalabiliyor. Reseptörünün bu şekilde aktivasyonla ilişkili çıkmasından büyük olasılıkla bu mekanizma sorumludur.

İlave olarak solubl TNF-R'nin hastalığın başlangıcında, hatta antikorların ortaya çıkmasından bile önce yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (268).

Diğer taraftan TNF-R'nin sedimentasyon hızı ile değil de CRP ile ilişkili çıkmasının sebebi ise CRP'nin temel olarak IL-6 kontrolü altında olmasıdır (269,270). Romatoid artritli hastalarda CRP artışı, hipoalbüminemi, ve hiperkoagülabilité gibi laboratuvar bulgularının IL-6 tarafından oluşturulduğu düşünülür (114). IL-6 sitokin fırtınası içerisinde uyarıyı artırıcı bir etkiye sahiptir. Diğer bir ifadeyle sedimentasyon hızının aksine, fizyopatolojinin içerisinde doğrudan yer alır ve sitokin klirensini de sağlar. Dolayısıyla CRP hem IL-6 cevabının-aktivasyonunun- devam ettiğini, hem de aktivasyon sonucunda ortamda bulunan post-inflamatuvar moleküllerin klirensinin sağlanmaya çalışıldığını göstermektedir.



Çalışmamızın diğer bir ilginç bulgusu ise; temel eklem hasarını yapan sitokin olan IL-1 $\beta$  ve anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'un aktivasyon ile ilişkisinin bulunamamış olmasıdır.

Bu sonuç, ilk bakışta elde ettiğimiz genel sonuçlar ile çatışmış gibi görünüyorsa da aslında tam tersine özellikle TNF- $\alpha$  ve CRP ilişkisi ile de çok anlamlı çıkmıştır. Çünkü IL-10 ve IL-1 $\beta$ 'nin da plazma yarı ömrü TNF- $\alpha$  gibi son derece kısa olup, dakikalar içinde klirensleri sağlanmaktadır. Diğer taraftan IL-10 seviyeleri aktif grupta istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen her üç grupta da bir birlerine oldukça yakındır ve ne TNF- $\alpha$  ne de TNF-R ile korele olacak şekilde serum seviyeleri yükselmemiştir. Bu da romatoid artritinin aslında bir "*anti-inflamatuar sitokin yetmezliği*" olduğu hipotezini destekler niteliktedir (91, 92, 97). Bu nedenle TNF-R ile IL-10 arasında daha büyük ölçekli çalışmalarda elde edilecek bir aktivasyon oran rakamı oluşturulması aktivasyonun erken saptanmasında çok değerli olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen en temel bulgu: Aktivasyonu gösteren temel fizyopatolojik etmenin TNF-R olduğudur.

TNF'nin hastalık üzerinde bildiğimiz etkisinin ve bu etkinin tedavideki değerinin ortaya konulması ve hastalığının takibinin sağlanmasında serum sTNF-R seviyesi çok önemli katkı sağlayabilir.

İkinci olarak ise aktivasyonda sedimentasyon hızı yerine CRP'nin kullanılması daha değerlidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu iki sonucun hastalığın takip ve tedavisinde çok değerli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın daha büyük olgu serileri ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

## 6-ÖZET

**Amaç:** Romatoid artrit patogenezinde çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler kompleks bir rol oynamaktadır ve sitokin-hedefli tedaviler olumlu sonuçlar vermektedir. Tedavide remisyonun optimum şekilde sağlanması hedeflenmektedir. Ancak aktif ve remisyonunda romatoid artrit hastalarının takip ve tedaviye yanıt kriterleri subjektiftir. Biz de bu çalışmamızda ACR romatoid artrit remisyon kriterlerine göre remisyonunda olan RA hastaları, aktif dönemdeki RA hastaları ve sağlıklı gönüllülerden oluşan bireylerde serumda IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  ve TNF-R düzeylerini ölçerek remisyon ve aktivasyon kriterlerine yeni bir yaklaşım getirmeyi amaçladık.

**Metod:** 2016-2017 yılları arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji Polikliniğine başvuran bireyler arasından ACR-romatoid artrit kriterlerine göre remisyonunda olan 20 kişi, aktif dönemde olan 20 kişi ve 20 adet sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu kişiler çalışma kriterlerini sağlıyordu. Çalışma kriterleri: sigara içmiyor olmak, kortizol ve MTX dışında DMARD ve/veya antiinflamatuvar ilaç kullanmıyor olmak, kemoterapi almıyor olmak, hipotiroidik olmamaktı.

Çalışma grubunun 43'ü (%71.6) kadın ve 17'si (%28.4) erkekti. Poliklinikte muayeneleri yapıp DAS-28 ve DAS-44 skorları hesaplandı (sağlıklı gönüllüler hariç) ve venöz kan örnekleri toplandı. Serumlarında IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  ve TNF-R düzeyleri çalışıldı. Ayrıca venöz kandan sedimentasyon hızı ve CRP (C-reaktif protein) ölçümleri yapıldı. Bulunan veriler NCSS 2007 programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hastalar arasında aktif RA hastaları ile, remisyonunda romatoid artrit grubu arasında TNF-R düzeyi açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Aktif RA grubuyla remisyonunda RA grubu arasında IL-10 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ).

Değişkenler kendi aralarında kıyaslandıklarında: Aktif RA grubunda sedimentasyon hızı ve CRP arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,01$ ). Aktif RA grubunda sedimentasyon hızıyla TNF-R düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Aktif RA grubunda CRP ile TNF-R düzeyi arasında istatistiki anlamlılık gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** TNF- $\alpha$  seviyeleri beklenilenin aksine düşükken, CRP ile TNF-R düzeyleri arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle TNF-R düzeyinin ölçümünün, RA'lı hastaların takibinde önemli katkı sağlayabileceği, ayrıca aktivasyon kriterlerinde sedimentasyon hızı yerine CRP'nin kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, sitokin, remisyon, aktivasyon kriterleri

## 7-SUMMARY

**Aim:** In the pathogenesis of rheumatoid arthritis many types of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines play role and cytokine targeted therapies are providing satisfactory results. Optimum remission level is aimed in these treatments. But current criteria for disease activity and remission level is subjective. So, we analyzed serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  and TNF-R of patients in remission and active disease period according to ACR (American College of Rheumatology) remission criteria and a healthy group. In this study a new approach in evaluation of disease activity and remission was aimed.

**Methods:** Among patients with rheumatoid arthritis applied to Maltepe University Teaching Hospital, Department of Rheumatology outpatient clinic between 2016-2017, 20 patients in remission and 20 patients with active disease according to ACR Rheumatoid arthritis criteria are included and 20 healthy volunteers are included as control group. These participants fulfilled inclusion criteria of this study. Inclusion criteria: Nonsmoker, patients not on DMARD and/or anti-inflammatory agents except cortisol and MTX (methotrexate), patient not taking chemotherapy and normal thyroid functions.

Study groups were formed by 71.6% (n=43) female and 28.4% (n=17) male. Cases were evaluated in the outpatient clinic, DAS-28 & DAS-44 were calculated (except healthy

volunteers) and blood samples were collected. Serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  and TNF-R were analyzed. Meanwhile sedimentation rate and CRP (C-reactive protein) levels were measured in the venous blood. Data were analyzed by NCSS 2007 package program.

**Findings:** Levels of TNF-R were significantly different between patients with active rheumatoid arthritis and patients in remission ( $p<0.05$ ). Levels of IL-10 was significantly different between patients with active rheumatoid arthritis and patients in remission ( $p<0.05$ ).

When the variables are compared among themselves in the active RA group, sedimentation rate and CRP were significantly correlated with each other ( $p<0.01$ ). Sedimentation rate was significantly correlated with TNF-R levels ( $p<0.05$ ). CRP and TNF-R levels were significantly correlated ( $p<0.01$ ).

**Results:** In contrast of predictions TNF- $\alpha$  levels were low, CRP and TNF-receptor levels were significantly correlated with disease activity. So TNF-R levels can be used in evaluation of disease activity for following patients with RA. Furthermore as a conclusion using CRP levels instead of sedimentation rate in disease activity criteria will be a more accurate approach.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, cytokines, remission, activation criteria.

## 8-KAYNAKÇA:

1-Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2016;31(2):210-218. doi:10.3904/kjim.2015.137.

2-Mimori.T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern. Med. 2005;44(11):1122-1126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357447>. Accessed August 25, 2016.

3-Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004, 43(Suppl-3):III10-III16.

4-Paradowska A, Masliniski W, Grzybowska-Kowalczyk A, Lacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 55(5):329-334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219763>. Accessed August 25, 2016.

5-Fleming A, Crown JM, Corbett M: Early rheumatoid disease. I. Onset. Ann Rheum Dis 1976; 35(4):357-360.

6-Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, et al: Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis-analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database. PLoS One 2013; 8(3):e59341.

7-Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. Nat Rev Immunol 2016;17:60-75.

8-Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:651-659.

9-Mikuls TR: Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17(5):729-752.

10-Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7(5):e35296.

11-Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63:573-586.

12-O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.

13-Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381-3390.

14-Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-451.

15-Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheum. Suppl.* 2005;72:10-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660456>. Accessed August 25, 2016

16-Kelly M. Robert Bridges: Pioneer in rheumatology. *Med Hist.* 1961;5:297-299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13752390>. Accessed August 25, 2016.

17-Cobb S, Kasl S V. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Am J Public Health Nations Health.* 1966;56(10):1657-1663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5951485>. Accessed August 25, 2016.

18-Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al: High incidence and prevalence of

rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6):1170-1178.

19-Harvey J, Lotze M, Stevens MB, et al: Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis Rheum* 1981; 24(5):717-721.

20- Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al: Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol* 1993; 20(4):618-622.

21-Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, Bakkers M, Brodin N, Burmester GR, Codreanu C, Conway R, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Fonseca J, Raza K, Silva-Fernandez L, Smolen JS, Skingle D, Szekanecz Z, Kvien TK, van der Helm-van Mil a, van Vollenhoven R. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016, Dec 15. Pii: annrheumdis-2016-210602. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602[Epub ahead of print]

22-JS. Smolen, G. Steiner, Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Drug Discov*. 2(2003) 473-488.

23-Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):903-7.

24-Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, Jakobsson PJ, Holmdahl R, Hammarström L, Malmström V, Askling J, Klareskog L, Catrina AI. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis*.2016-210602. [Epub ahead of print]

25-Lang TJ: Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004; 113:224.

26-Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117:801.

- 27-Glant TT, Mikecz K, Rauch TA. Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *BMC Med.* 2014;12:35. doi:10.1186/1741-7015-12-35.
- 28-Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(30):10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105.
- 29-Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol.* 2009;21(5):489-498. doi:10.1093/intimm/dxp021.
- 30-Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics.* 2011;63(8):459-466. doi:10.1007/s00251-011-0528-6.
- 31-J.S. Smolen, D. Aletaha, M. Koeller, et al., New therapies for treatment of rheumatoid arthritis, *Lancet* 370 (2007) 1861-1874.
- 32-B. Marieke, V.H. Jurgen, W.J. Tom, et al., Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 63 (2011) 459-466.
- 33-Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, et al: Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:73.
- 34-Kekow M, Barleben M, Drynda S, et al: Long-term persistence and effects of fetal microchimerisms on disease onset and status in a cohort of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14:325.
- 35-Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al: Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet* 2013; 9:e1003444.
- 36-Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidyl arginine deaminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34:395.



- 37-Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75:330.
- 38-De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, et al: Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2323.
- 39-N.A. Daha, F.A. Kurreeman, R.B. Marques, Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 60(2009)1255-1260.
- 40-K. Kerstin, G. Steffen, Epigenetics in rheumatoid arthritis, *Curr. Opin. Rheumatol.* 27(2015) 76-82.
- 41-Castro-Villegas C, Perez-Sanchez C, Escudero A, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF $\alpha$ . *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):49. doi:10.1186/s13075-015-0555-z.
- 42-Duroux-Richard I, Jorgensen C, Apparailly F. What do microRNAs mean for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):11-20. doi:10.1002/art.30651.
- 43-Huang R-Y, Li L, Wang M-J, Chen X-M, Huang Q-C, Lu C-J. An exploration of the role of microRNAs in psoriasis: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(45):e2030. doi:10.1097/MD.0000000000002030.
- 44-Kim T-H, Choi SJ, Lee YH, Song GG, Ji JD. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis; analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):325-330. doi:10.1016/j.jbspin.2014.01.013.
- 45-Salehi E, Eftekhari R, Oraei M, Gharib A, Bidad K. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(4):615-628. doi:10.1007/s 10067-015-2898-x.
- 46-Churov A V, Oleinik EK, Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1029-1037. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.005.

- 47-Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, et al. Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1001-1009. doi:10.1002/art.23386.
- 48-Vicente R, Noel D, Pers Y-M, Apparailly F, Jorgensen C. Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(4):211-220. doi:10.1038/nrrheum.2015.162.
- 49-Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(9):666-678. doi:10.1038/niri3494.
- 50-Zhou Q, Haupt S, Kreuzer JT, et al. Decreased expression of miR-146a and miR-155 contributes to an abnormal Treg phenotype in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1265-1274. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204377.
- 51-Ceribelli A, Nahid MA, Satoh M, Chan EKL. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3667-3674. doi:10.1016/febslet.2011.05.020.
- 52-Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, et al: Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum* 2011; 63:373-381.
- 53-Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al: MicroRNA-124 a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1294.
- 54-Bottini N, Firestein GS: Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:372.
- 55-Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):206. doi:10.1186/ar2392.
- 56-Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):392-397. doi:10.1097/BOR.0b013e328303204b.
- 57-Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-787. doi:10.1016/j.cell.2008.05.009.

- 58-Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al: The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3161-3172.
- 59-Liang KP, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al: Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol* 2009; 36:2462-2468
- 60-Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, et al: Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:730.
- 61-van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MH, et al: The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:128.
- 62-El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D, et al: Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *J rheumatol* 2009; 6:1130.
- 63-Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, et al: Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9):1649-1654.
- 64-Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, et al: Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(7):1719-1724.
- 65-Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014; 53(9):1676-1682.
- 66-Haisma EM, Levarht EW, van der Woude D, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1923.
- 67-Dusad A, Duryee MJ, Shaw AT, et al: Induction of bone loss in DBA/1J mice immunized with citrullinated autologous Mouse type II collagen in the absence of adjuvant. *Immunol Res* 2014; 58(1):51-60.

- 68-Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al: Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:17372-17377.
- 69-Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al: Anti-carbamylated protein(anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:780-783.
- 70-Backlund J, Carlsen S, Höger T, et al: Predominant selection of T cells specific for the glycosylated collagen type II epitope (263-270) in humanized transgenic mice and in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 10:1073.
- 71-Watson WC, Cremer MA, Wooley PH, et al: Assessment of the potential pathogenicity of type II collagen autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1316.
- 72-Hayer S, Tohidast-Akrad M, Haralambous S, et al: Aberrant expression of the autoantigen heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2(RA33) and spontaneous formation of rheumatoid arthritis-associated anti-RA33 autoantibodies in TNF-alpha transgenic mice. *J Immunol* 2005; 175:8327.
- 73-Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, et al: Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:169.
- 74-B.Marie-Christophe, S.Luca, C. Salima, et al., Rheumatoid arthritis:from autoimmunity to synovitis and joint destruction, *J. Autoimmun.* 29 (2012) 222-228.
- 75-S.P. Filipe, Delgado A. Jose, Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis, *Biol. Targets Ther.* 8 (2014) 1-12.
- 76-Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl Med* 2007;357:977-986.
- 77-S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi, Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3, *Science* 299 (2003) 1057-1061.

- 78-Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al: Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. *J Exp Med* 2005; 201:1793.
- 79-Ju JH, Heo YJ, Cho ML, et al: Modulation of STAT-3 in rheumatoid synovial T cells suppresses Th17 differentiation and increases the proportion of Treg cells. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3543-3552.
- 80-Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al: Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4(+)CD25(+) Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines. *Biomed Pharmacother* 2010; 64:463-471.
- 81-Yamanishi Y, Hiyama K, Ishioka S, et al: Telomerase activity in the synovial tissues of chronic inflammatory and non-inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Med* 1999; 4:513.
- 82-Wang H, Marsters SA, Baker T, et al: TACI-ligand interactions are required for T cell activation and collagen-induced arthritis in mice. *Nat Immunol* 2001; 2:632.
- 83-G.A. Schellekens, B.A. de Jong, F.H. van den Hoogen, et al., Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific autoantibodies, *J. Clin. Invest.* 101 (1998) 273-281.
- 84-Firestein GS, Boyle DL, Yu C, et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:644-652.
- 85-Chu CQ, Field M, Allard S, et al. Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol* 1992;31:653-661.
- 86-Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-1132.
- 87-Deleuran BW, Chu CQ, Field M, et al. Localization of interleukin-1 alpha, type-1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:801-809.

- 88-Firestein GS, Maki R, Alvaro Garcia JM. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144:3347-3353.
- 89-Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arth. Res Ther* 2005;7:1-11.
- 90-Kasama T., Isozaki T., Takahashi R. & Miwa, Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 35:301-306.
- 91-Feldmann M., Brennan F.M. & Maini R.N. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-310.
- 92-Feldmann M., Brennan F.M. & Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14: 397-440.
- 93-Firestein, G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423:356-361,
- 94-McInnes, I.B. & Liew, F.Y. Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol* 2005; 1:31-39.
- 95-Venkatesha S.H., Dudics S., Acharya B. & Kamal D. Moudgil. Cytokine-modulating strategies and newer cytokine targets for arthritis therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16:887-906.
- 96-Ponchel F., Goeb V., Parmar R., El-Sherbiny Y., Boissinot M., El Jawhari J., Burska A., Vital E.M., Harrison S., Conaghan P.G., Hensor E. & Emery P. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(11):2047-2053.
- 97-Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 3-11
- 98-Jimenez-Boj E. Et al. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* 2005; 175: 2579-2588.
- 99-Chabaud M., et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 963-970.
- 100-J. Kay, L. Calabrese, The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 43 (2004) iii2-iii9.

- 101-W.P. Arend, Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist, *Semin, Arthritis Rheum.* 30 (2001) 1-6.
- 102-I. McInnes, G. Schett, Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Immunol.* 7 (2007) 429-442.
- 103-C. Chizzolini, J.M. Dayer, P. Miossec, Cytokines in chronic rheumatoid diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res. Ther.* 11 (2009) 246.
- 104-M.Lili, V. Dalma, K. Erzsebet, et al., Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: research, diagnostics and clinical implications, *World J. Orthod.* 18(2014) 516-536.
- 105-P. Vasanthi, G. Nalini, G. Rajasekhar, Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review, *APLAR J. Rheumatol.* 10(2007) 270-274.
- 106-A.F. Edrees, S.N. Misra, N.I. Abdou, Anti-tumor necrosis factor(TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions, *Clin. Exp. Rheumatol.* 23 (2005) 469-474.
- 107-X.D. Yang, R. Tisch, S.M. Singer, et al., Effect of tumor necrosis factor alpha on insulin-dependent diabetes mellitus in NOD mice. I. The early development of autoimmunity and the diabetogenic process, *J. Exp. Med.* 180 (1994) 995-1004.
- 108-S. Masli, B. Turpie, Anti-inflammatory effects of tumour necrosis factor(TNF)-alpha are mediated via TNF-r2 (p75) in tolerogenic transforming growth factor-beta-treated antigen-presenting cells, *Immunology* 127 (2009) 62-72.
- 109-R.P. Ignacio, F.M. Mercedes, J.B. Francisco, Gene Polymorphisms and pharmacogenetics in rheumatoid arthritis, *Curr. Genomics* 9 (2008) 381-393.
- 110-S. Syed, A.S. Fayaz, DILAFROZE, The association between TNF $\alpha$  gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in an ethnic Kashmiri population: relationship with disease activity and severity markers, *Int. J. Rheum. Dis.* (2013).
- 111-J.M. Dayer, E Chroy, Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor, *Rheumatology* 49 (2010) 15-24.

- 112-Nishimoto, N. & Kishimoto, T. Interleukin-6: from bench to bedside. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006; 2: 619-626.
- 113-Alonzi, T. et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 1998; 187:461-468.
- 114-Y. Yuji, T. Toshio, Interleukin 6 and rheumatoid arthritis, *Biomed. Res. Int.* 2014(2014).
- 115-M.P. Richard, S.Shiva, Possible roles of IL-12- family cytokines in rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.* 9 (2013) 252-256.
- 116-L.Petrovic-Rackov, N.Pejnovic, Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF $\alpha$  measurement in rheumatoid arthritis, *Clin. Rheumatol.* 25 (2006) 448-452.
- 117-McInnes, I.B., Leung, B.P., Sturrock, R.D., Field, M. & Liew, F.Y. Interleukin-15 mediates T cell dependent regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 1997;3: 189-195.
- 118- Ferrari-Lacraz, S. Et al. Targeting IL-15 receptor bearing cells with an antagonist mutant Il-15/Fc protein prevents disease development and progression in murine collagen-induced arthritis. *J. Immunol.* 2004; 173: 5818-5826.
- 119-Baslund, B. et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2686-2692.
- 120-Suzuki M., Konya C., Goronzy J.J. & Weyand C.M. Inhibitory CD8+ T cells in autoimmune disease. *Hum. Immunol.* 2008; 69(11): 781-789.
- 121-A. Gholamreza, J.N. Farhad, M. Abbas, Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis, *Int. J. Rheum. Dis.* 2013;16: 243-253.
- 122-Lubberts E., Koenders M.I. & van den Berg W.B. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7: 29-37.
- 123-Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R. & Harrington L.E. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 821-852.



- 124-Gracie, J.A. et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 1393-1401.
- 125-McInnes I.B., Liew F.Y. & Gracie J.A. Interleukin-18: a therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res. Ther.* 2004; 7: 38-41.
- 126-A.Brian, H. Erin, D.M. Kamal, A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis, *J. Interf. Cytokine Res.* 31 (2011) 927-940.
- 127-Manoury-Schwartz B. Et al. High susceptibility to collagen-induced arthritis in mice lacking IFN- $\gamma$  receptors. *J. Immunol.* 1997; 158: 5501-5506.
- 128-Vermeire K. et al. Accelerated collagen-induced arthritis in IFN- $\gamma$  receptor-deficient mice. *J. Immunol.* 1997; 158: 5507-5513.
- 129-Di Franco M., Gerardi M.C., Lucchino B. & Conti F. Mavrimumab: an evidence based review of its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Core Evid.* 2014; 9: 41-48.
- 130-I. Pia, P. Juha, Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, *Ann. Med.* 29 (1997) 499-507.
- 131-M. Mottonen, P. Isomaki, R. Saario, et al., Interleukin-10 inhibits the capacity of synovial macrophages to function as antigen-presenting cells, *Br. J. Rheumatol.* 37(1998) 1207-1214.
- 132-Krabben A., Wilson AG, de Rooy DP, Zhernakova A, Brouwer E, Lindqvist E, Saxne T, Stoeken G, van Nies JA, Knevel R, Huizinga TW, Toes R, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH. Association of genetic variants in the IL4 and IL4R genes with the severity of joint damage in rheumatoid arthritis: a study in seven cohorts. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 3051-7.
- 133-Schulze-Koops H. & Kalden J.R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2001; 15: 677-691.
- 134-Raza K. et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transientsynovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: R784-R795.

- 135-Nalbant S., Koc B., Top C., Kucukardali Y., Baykal Y., Danaci M. & Kocer I. Hypersensitivity vasculitis and cytokines. *Rheumatol. Int.* 2002; 22(6): 244-248.
- 136-Steven J. Van Dyken & Richard M. Locksley. Interleukin-4 and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 317-343.
- 137-Hsu, Y.H. & Chang M.S. IL-20 in rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today.* 2015; 19.pii:S1359-6446(15)00312-8. doi:10.1016/j. drudis.2015.08.002[Epub ahead of print].
- 138-Cantagrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulie P., Nourhashemi F., Enault G., Abbal M., Constantin A., Laroche M. & Mazieres B. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(6): 1093-1100.
- 139-McMahan C.J., Slack J.L., Mosley B., Cosman D., Lupton S.D., Brunton L.L., Grubin C.E., Wignall J.M., Jenkins N.A. & Brannan C.I. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J.* 1991; 10(10):2821-2832.
- 140-Dripps D.J., Verderber E., Ng R.K., Thompson R.C. & Eisenberg, S.P. Interleukin-1 receptor antagonist binds to the type II interleukin-1 receptor on B cells and neutrophils. *J. Biol. Chem.* 1991; 266(30): 20311-20315.
- 141-Galvani V., Soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNFRI) as a prognostic factor in melanoma patients in Slovene population Article *Pflügers Archiv. Eur. J. Physiol.* 2000;440(5 Suppl): R61-R63.
- 142-Breshinan B., Roux-Lombard P., Murphy E., Kane D., FitzGerald O., Dayer J.M. Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 726-729.
- 143-Linn-rasker SP, van der Helm-van Mill AH, van Gaalen FA, et al: Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006 65:366.

- 144-Lundström E., Kallberg H, Alfredsson L, et al: Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis rheum* 2009; 60:1597.
- 145-Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al, EIRA Study Group: Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:508.
- 146-de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, et al: Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2-and IL-1 driven Th17 response. *J Immunol* 2014; 192:4103.
- 147-Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al: Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2:e01202.
- 148-Brisslert M, Rehnberg M, Bokarewa MI: Epstein-Barr virus infection transforms CD25+ B cells into antibody-secreting cells in rheumatoid arthritis patients. *Immunology* 2013; 140:421-429.
- 149-Kotlarz A, Tukaj S, Krzewski K, et al: Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones* 2013; 18:653-659.
- 150-Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, et al: Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1582,
- 151-Thammasri K, Rauhamaki S, Wang L, et al: Human parvovirus B19 induced apoptotic bodies contain altered self-antigens that are phagocytosed by antigen presenting cells. *PLoS ONE* 2013; 8:e67179.
- 152-Yan Z, Lambert NC, Ostensen M, et al: Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2069.
- 153-Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:228-230.

- 154-Kalson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurse's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458-3467.
- 155-Jacobsson LT, Jacobsson ME, Askling J, Knowler WC. Perinatal characteristics and risk of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2003;326:1068-1069.
- 156-Mandl LA, Costenbader KH, Simard J, Karlson EW. Is birthweight associated with risk of rheumatoid arthritis? Data from a large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:514-518.
- 157-Inoue K, Inoue E, Imai Y: Female sex hormones ameliorate arthritis in SKG mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 434:740-745.
- 158-Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, et al: The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J. Rheumatol* 2004; 31:207.
- 159-Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, et al: Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:71.
- 160-Pattison DJ, Symmons DP, 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;50:3804-3812.
- 161-Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A: Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:184.
- 162-van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basis concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:93-101.
- 163-Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Result after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-11.
- 164-Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.

165-Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.

166-Isomaki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992; 95: 3-8.

167-Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13-22

168-Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity[editorial]. *J Rheumatol.* 1986;13:841-845.

169-Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med.* 1994;120:26-34.

170-Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, et al: Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:5.

171-Berglin E, Dahlqvist SR: Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013; 42(5):362-368.

172-Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al: The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis : phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2582-2591.

173-Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:238-41.

174-Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helmvan Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.

175-van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):709.

176-M.C. Hochberg, S.S. Johnston, A.K. John, The incidence and prevalence of extraarticular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr. Med. Res. Opin.* 24(2008) 469-480.

177-Guerne PA, Weisman MH: Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992; 93(4):451-460.

178-de Haas WH, de Boer W, Griffioen F, et al: Rheumatoid arthritis, typus robustus. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(1):91-92.

179-Hastings DE, Evans JA: Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(7):930-934.

180-Merza R: Hand deformities in patients with rheumatoid arthritis. Available at <<http://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&ald=20015>>.

181-Jacob J, Sartorius D, Kursunoğlu S, et al. Distal interphalangeal joint involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:10-15.

182-Collins DN, Barnes CL, Fitz Randolph RL: Cervical spine instability in rheumatoid patients having total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 272:127-135.

183-Gray RG, Gottlieb NL: Hand flexor tenosynovitis in rheumatoid arthritis. Prevalence, distribution, and associated rheumatic features. *Arthritis Rheum* 1977; 20(4):1003-1008.

184-OJ V-J: Attritional Rupture of tendons in the rheumatoid hand(abstract). *J Bone Joint Surg Am* 1958; 40A: 1431.

185-Rask MR: Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up. *JAMA* 1978; 239(5):435-436.

186-Bienenstock H: Rheumatoid plantar synovial cysts. *Ann Rheum Dis* 1975; 34(1):98-99.

- 187-Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-87.
- 188-Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al: The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):633-639.
- 189-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.
- 190-Falcini F, Taccetti G, Ermini M, et al: Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1): 175-178.
- 191-Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al: Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted Country, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 983-989.
- 192-Michel BA, Bloch DA, Fries JF: Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(6):804-808.
- 193-Schett G, Teitelbaum SL: Osteoclasts and arthritis. *J Bone Miner Res* 2009; 24(7): 1142-1146.
- 194-Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, et al: Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis rheum* 1984; 27(7):737-743.
- 195-Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42(5):545-549.
- 196-Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2):R45.
- 197-Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(3):190-192.

- 198-Fischer M, Mielke H, Glaefke S, et al: Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11(1):33-37.
- 199-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.
- 200-Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al: Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012; 106(7): 1040-1047.
- 201-Caplan A: Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 1953; 8(1):29-37.
- 202-Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al: The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):412-420.
- 203-del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al: High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2737-2745.
- 204-Ahern M, Lever JV, Cosh J: Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42(4):389-397.
- 205-Wisłowska M, Sypula S, Kowalik I: Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 18(5-6):163-169.
- 206-Iveson JM, Thadani U, Ionescu M, et al: Aortic valve incompetence and replacement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34(4):312-320.
- 207-Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al: Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2293-2299.



- 208-Symmons DP, Gabriel SE: Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(7): 399-408.
- 209-Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al: Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):54-58.
- 210-Mikuls TR, Fay BT, Míchaud K, et al: Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology* 2011; 50(1): 101-109.
- 211-van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al: Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(12):3537-3546.
- 212-Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al: Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7):1251-1256.
- 213-Weidmann P, Keusch G, Treatment of therapy-resistant hypertension. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107(31):1081-1093.
- 214-Mikuls TR, Padala PR, Sayles HR, et al: Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65(2):227-234.
- 215-Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2002;46:851-4.
- 216-Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427-30.
- 217-Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.

218-Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1815-1821.

219-van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, et al: Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:538-541.

220-Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, et al: Rheumatoid arthritis disease activity measures: a description and analysis of selected measurement tools. *Arthritis Care Res* 2012; 64:640-647.

221-Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:172-175.

222-Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al.; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis rheum* 2003;48:1797-807.

223-Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.

224-Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen J. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S179-85.

225-Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2012; 64:625-639.

226-Singh JA: 2015 update of the 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2015. In Press.

227-McInnes IB, O'Dell JR: State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1898-1906.

228-Smolens JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.

229-Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.

230-Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:406-415.

231-O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2235-2241.

232-Kirwan JR. Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis? *Ann Intern Med* 2012; 156:390-1.

233-Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73.

234-Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37.

235-Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, et al: Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011; 305:1460-1468.

236-McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, et al: Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:1636-1645.

237-Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, et al: Comparison of azathioprine, methotrexate and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992; 35:849-856.

238-Kloppenburger M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al: Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37:629.

239-Tilley B, Alarcon G, Heyse S, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 122:81.

240-O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006; 54:621-627.

241-Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-45.

242-Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479.

243-Emery P. The potential of costimulatory blockade with CTLA4Ig in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:673-681.

244-Smolensky JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.

245-O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TT, et al: Comparison of therapies for active rheumatoid arthritis despite methotrexate. *N Engl J Med* 2013; 369:307-318.

- 246-Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235-9.
- 247-Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52.
- 248-Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, et al: Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:622-632.
- 249-Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al: Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1316-1321.
- 250-Aggarwal BB. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 745-756.
- 251-Callard R, Gearing A. *The Cytokine FactsBook*. Academic Press, London 1994.
- 252-Engelmann H, Aderka D, Rubinstein M, Rotman D, Wallach D. A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *J Biol Chem* 1989; 264: 11974-11980.
- 253-Cope A. P., D. Aderka, M. Doherty, H. Englemann, D. Gibbons, A. C. Jones, F. M. Brennan, R.N. Maini, D. Wallach, M. Feldmann. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 1160 .
- 254-Elliott M. J., R. N. Maini, M. Feldmann, J. R. Kalden, C. Antoni, J. S. Smolen, B. Leeb, F. C. Breedveld, J. D. Macfarlane, H. Bijl, and J.N. Woody. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$ (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105.
- 255-Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 971-974.

- 256-Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, et al: Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1221-1226.
- 257-P. Charles, M. J. Elliott, D. Davis, A. Potter, J. R. Kalden, C. Antoni, F. C. Breedveld, J. S. Smolen, G. Eberl, K. deWoody, M. Feldmann and R. N. Maini. Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute-Phase Proteins Following Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol* 1999; 163: 1521-1528.
- 258-Vaiopoulos G, Boki K, Kapsimali V, Coulocheri S, Papadaki HA, Eliopoulos GD. Hemoglobin levels correlate with serum soluble CD23 and TNF-Rs concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Haematologia (Budap)* 1998;29:89-99.
- 259-Larche MJ, Sacre SM, Foxwell BM. Pathogenic role of TNF [alpha] in rheumatoid arthritis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2005; 2: 367-375.
- 260-Schiff MH. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl 1), i103-i108.
- 261-Williams R. O. , M. Feldmann, and R. N. Maini. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:9784.
- 262-Thorbecke G. J., R. Shah, C. H. Leu, A. P. Kuruvilla, A. M. Hardison, and M. A. Palladino. Involvement of endogenous tumor necrosis factor  $\alpha$  and transforming growth factor  $\beta$  during induction of collagen type II arthritis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:7375.
- 263-Wooley P. H., J. Dutcher, M. B. Widmer, and S. Gillis. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J. Immunol.* 1993; 151:6602.
- 264-Edwards CJ. Immunological therapies for rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 2005; 73-74: 71-82.
- 265-Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 549-567.

266-Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 235.

267-Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 2001; 276:563-568.

268-Karlson EW, Chibnik LB, Tworonger SS, Lee IM, Buring JE, Shadick NA, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum* 2009;60:641-52.

269-Gauldie J., C, Richards, D. Harnish, P. Lansdorp, and H. Baumann. Interferon  $\beta$ 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84:7251.

270-Baumann H. and J. Gauldie. The acute phase response. *Immunol. Today* 1994; 15:74.