



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE  
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM  
GDF-15 DÜZEYLERİ: HASTALIĞIN KLİNİK  
PARAMETRELERİ VE RADYOLOJİK SKOR İLE  
İLİŞKİSİ**

DR.OSMAN TANRIKULU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2016



T.C.

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM**  
**GDF-15 DÜZEYLERİ: HASTALIĞIN KLİNİK**  
**PARAMETRELERİ VE RADYOLOJİK SKOR İLE**  
**İLİŞKİSİ**

**DR.OSMAN TANRIKULU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**YRD. DOÇ. DR. İBRAHİM BATMAZ**  
**TEZ DANIŞMANI**

**DİYARBAKIR- 2016**

## ÖNSÖZ

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

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon eğitimim süresince bilgi ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Remzi ÇEVİK' e;

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim BATMAZ' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. M. Akif SARIYILDIZ' a ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümünün tüm saygı değer öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlık aşamasındaki katkılarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum anabilim dalımızın tüm hemşire ve personeline,

Bugüne kadar her konuda maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim...

Dr. Osman TANRIKULU

Diyarbakır, 2016

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa no</b>
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR .....	vi
TABLolar ve RESİMLER .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım ve epidemiyoloji.....	2
2.2.Etiyoloji ve genetik.....	2
2.3.Patogenez.....	5
2.4.Klinik özellikler.....	8
2.4.1.Eklem bulguları .....	8
2.4.2.Eklem dışı bulgular.....	10
2.5.Laboratuar bulguları .....	13
2.6.Radyolojik bulgular .....	15
2.7.Tanı.....	16
2.8.Ayırıcı tanı.....	18
2.9.RA’da hastalık aktivitesinin saptanması .....	18
2.10.Tedavi .....	21
2.10.1.Farmakolojik tedavi .....	24
2.10.2.Nonfarmakolojik tedavi.....	30
3. MATERYAL VE METOD .....	31
3.1.Hasta ve kontrol gruplarının seçimi .....	31
3.2.Klinik özelliklerin değerlendirilmesi.....	31
3.3.Dışlama kriterleri .....	31
3.4.Biyokimyasal analiz .....	32
3.5.Fonksiyonel yetersizlik, radyolojik skor ve yaşam kalitesi.....	32
3.6.İstatistiksel analiz .....	33

4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR.....	45



## KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody
Anti-CCP	: Anti siklik sitriline peptid
Anti-MCV	: Anti-Modifiye Sitriline Vimentin
APC	: Antijen Sunucu Hücre
CIMT	: Carotid İntima Media Thickness
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS	: Disease Activity Score (Hastalık aktivite indeksi)
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Disease modifying anti rheumatismal drug
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FDA	: Food and Drug Administration
FMD	: Flow Mediated Dilatation
GDF-15	: Growth Differentiation Factor 15
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HAQ	: Health Assesment Quastionnaire
HLA	: Human Lökosit Antigen
HLA-OE	: Human Lökosit Antigen Ortak Epitop
IFN- $\gamma$	: İnterferon-gama
Ig	: İmmünglobulin
IL 1	: İnterlökin 1
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MICB 004	: MHC class 1 chain-related gen B
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP3	: Matrix Metallopeptidaz 3
MTF	: Metatarsafalangeal

MTX	: Metotreksat
NF- $\kappa$ B	: Nuclear Factor kappa $\beta$
NSAI	: Non Steroid Anti İnflamatuar
PG	: Prostaglandin
PIF	: Proksimal interfalangeal
PMNL	: Polimiorfonükleer Lökosit
PTPN22	: Protein Trozin Fosfataz Nonreseptör 22
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Naturel Killer Ligandı
RaQoL	: RA Quality of Life
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
TGF- $\beta$	: Tissue Growth Factor $\beta$
TME	: Temporomandibüler Eklem
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

## **TABLULAR**

**Tablo 1:** ACR/ EULAR 2010 RA Sınıflandırma kriterleri

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

**Tablo 3:** alışmaya dahil edilen RA ve kontrol grubunun demografik verileri

**Tablo 4:** RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları

**Tablo 5:** RA' lı hastaların hastalık aktivite sınıflandırması

**Tablo 6:** Gruplar arasındaki GDF-15 ortalama düzeyi (mg/dl)

**Tablo 7:** Aktif ve Non-aktif grupta hastalık parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo 8:** RA hastalarında GDF-15 düzeyi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlama parametreleri arasındaki ilişki

## **RESİMLER**

**Resim 1:** DAS28'de göz önüne alınan eklemler



## ÖZET

### **Romatoid Artritli Hastalarda Serum GDF-15 Düzeyleri: Hastalığın Klinik Parametreleri Ve Radyolojik Skor İle İlişkisi**

**Amaç:** GDF-15 ilk olarak aktive makrofajlardan salgılandığı tespit edilen ve hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rolü olan bir faktördür. GDF-15, hücre büyümesi, sinyal transdüksiyonu, ve apoptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu çalışmanın amacı RA hastalarında GDF-15 seviyelerini ve hastalıkla ilgili parametrelerle olan ilişkisini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** RA tanısı almış olan 46 hasta ve demografik olarak benzer özelliklere sahip 36 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrollerin kan örneklerinden GDF-15 seviyeleri ölçüldü. RA hastalık aktivitesini belirlemek için DAS28 kullanıldı. Yaşam kalitesi RAQoL ölçeği kullanılarak ölçüldü. Fonksiyonel durumu belirlemek için HAQ kullanıldı. Eklem hasarının derecesi Larsen metodu kullanılarak ölçüldü. Ateroskleroz, uzman bir kardiyolog tarafından EKO ile CIMT ölçülerek, damar sertliği ise FMD metodu ile değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Kontrollerle karşılaştırıldığında serum GDF-15 düzeyleri RA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu( $p<0,05$ ). RA hastaları hastalık aktivitesine göre ikiye ayrıldı; 26 hasta(%57) aktif grupta iken, 20 hasta(%43) non-aktif gruptaydı. GDF-15 düzeyi aktif olarak değerlendirilen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Pearson korelasyonuna göre, GDF-15 düzeyleri, ESH, sabah tutukluğu, DAS28 skoru, hassas eklem sayısı ve CIMT ile pozitif olarak koreleydi( $p<0,05$ ).

**Tartışma:** GDF-15 RA hastalarında hastalık aktivitesinin progresyonu, eklem hasarı ve ateroskleroz gelişmesinde rol oynayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, GDF-15, hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu, ateroskleroz

## ABSTRACT

### **GDF-15(Growth Differentiation Factor) Levels in Rheumatoid Arthritis: Relationship Between Clinic Parameters and Radiologic Score**

**Objectives:** Growth differentiation factor (GDF)-15 was originally identified as a factor secreted by activated macrophages, and plays an important role in cell growth and differentiation. GDF-15 plays an important role in cell growth, signal transduction, and apoptosis regulation. The aim of this study was to evaluate serum GDF-15 levels and their relationship with disease-related characteristics in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

**Materials and methods:** Forty-six patients diagnosed with RA and 36 demographically matched healthy control subjects participated in the study. GDF-15 levels were measured in blood samples from patients and controls. Disease activity score-28 (DAS28) was used to evaluate the disease activity of RA. The quality of life was evaluated using the disease-specific rheumatoid arthritis quality of life (RAQoL) scale. The health assessment questionnaire (HAQ) was used for the evaluation of the functional status. The degree of joint damage were assessed according to Larsen's method. Atherosclerosis was assessed by a cardiologist with the help of echocardiography according to Carotid intima media thickness (CIMT) method; and also vascular stiffness was assessed by using flow mediated dilatation (FMD) method.

**Results:** The serum GDF-15 levels were significantly higher in RA patients when compared to the control subjects ( $p>0.05$ ). RA patients were divided into two groups according to the disease activity; while 26 subjects (57%) were in active group, 20 patients were in nonactive group (43%). Serum GDF-15 levels were significantly higher in the group that was considered as active disease. According to the Pearson correlation, serum GDF-15 levels were positively correlated with, erythrocyte sedimentation rate (ESR) level, morning stiffness, DAS28 score, tender joint count and CIMT ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** GDF-15 may play a role in the progression and pathway of disease activity, joint involvement and atherosclerosis in patients with Rheumatoid arthritis.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, GDF-15, disease activity, morning stiffness, atherosclerosis



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), birçok sistemi tutan, progresif inflamasyonla karakterize, ciddi morbidite ve mortaliteye ve özellikle eklemlerde şekil bozukluklarına sebep olan bir hastalıktır. RA' da sinovyal sıvıyı infiltre eden otoreaktif T1 hücrelerinin aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar. Aktive olmuş T hücreleri lenfokinler salgılayarak, nötrofil ve makrofajların da eklem gelmeleri ile beraberce inflamasyonu başlatarak eklem ve kıkırdakta hasara neden olurlar.

RA' ya yatkınlık TNF alfa, IL-1B,IL-4 ve TGF-β1 sitokinlerini kodlayan bölgelerdeki allelik varyasyonlarla ilişkilidir. TGF-β1 ve NF-Kβ polimorfizmi ciddi hastalıkla ilişkiliyken, MMP3 gibi efektör protein genlerindeki allelik varyasyonlar ise eklem harabiyeti ile ilişkilidir.

Romatoid eklem sinoviyumu eklem destrüksiyonunu uyaran birçok proinflamatuvar sitokin içermektedir. Eklem tamir mekanizması ise sinovyum ve subsinovyal makrofajlardan salgılanan TGFβ1 ile ilişkilidir.

TGF-β sitokin ailesinin bir üyesi olan GDF15 kronik inflamatuvar yolaklarla ilişkili bulunmuştur. GDF-15' in ilk olarak aktive makrofajlardan salgılandığı tespit edilmiştir. En az 2 farklı allelik varyasyonu mevcuttur. Her biri farklı hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. GDF15' in biyomekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak endokondral kemik gelişimi, kıkırdak formasyonunu indüklemeye ve primitif hemopoetik proliferasyonu inhibe etmeye gibi nörotrofik özelliklerinin olduğu bildirilmiştir.

GDF15' in inflamasyonla ilişkisi yeterince araştırılmamıştır ancak serum seviyelerinin aterosklerotik olayları tahmin etmede kullanıldığı ve kardiyak hasarda GDF 15' in doku remodelingi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. RA gibi ateroskleroz da makrofaj aracılı kronik inflamatuvar bir süreçtir.

Bu bilgiler ışığında biz de GDF-15' in RA' nın patogenezindeki rolü ve serum seviyelerinin hastalığın klinik parametreleri ve radyolojik hasarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım ve Epidemiyoloji**

Romatoid artrit, sinoviyal hücre proliferasyonu ile eklem ve eklem çevresinde progresif destrüksiyona yol açan nedeni bilinmeyen, kronik, otoimmün, sistemik bir hastalıktır. Enflamatuvar artritler arasında dünyada ortalama %1 ile en sık görülenidir<sup>1</sup>. Sistemik tutulum yapmakla beraber en belirgin özelliği, periferik eklemleri simetrik şekilde tutan inflamatuvar sinovittir. Sinovyal inflamasyon kırıkta harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Bu da eklemlerde deformite ve hareket kısıtlılığı oluşturarak hastaların yaşam kalitesini önemli derecede azaltır.

Amerikan yerlilerinin bedenlerinde RA ile ilgili değişiklikler bulunması hastalığın eski çağlarda da olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Bugünkü bilgilerimize göre RA ismini ilk kez 1858'de Garrod kullanmıştır<sup>3</sup>. 1940'lı yıllarda Waaler ve Rose tarafından romatoid faktörün bulunması ve takibinde kaydedilen gelişmeler RA'da otoimmün mekanizmaların rolünü ortaya çıkarmıştır.

RA, tüm dünyada genel olarak populasyonun %1'inde olmasına rağmen değişik toplumlarda bu oran değişebilmektedir. Her etnik grupta görülmesine rağmen en sık Kuzey Amerika Tlingit, Yakima, Pima ve Chippewa yerlilerinde görülür, bu toplumlarda prevalans %5-6,8'dir<sup>2,4-5</sup>. Sahraaltı Afrika kırsalında yaşayanlarda ve Karayipli siyahlarda prevalans ve şiddeti daha az gibi görülmektedir. Çin ve Japonya'da %0,2-0,3 prevalans görülmektedir Yaş ve cinsiyet ile yakın ilişkisi vardır. Kadın/Erkek oranı 3/1 kabul edilir. Yaş ilerledikçe bu oran azalır. Hastaların çoğu 35-50 yaş arasında olmakla beraber her yaşta ortaya çıkabilir.

### **2.2. Etiyoloji ve Genetik**

RA'da genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile gelişen bir hastalıktır. Aile çalışmalarında monozygotik ikizlerde görülme olasılığı (%30-50) iken diziyotik ikizlerde (%2-5) olması genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışındaki rolünü göstermektedir.<sup>17</sup> Monozygotik ikizlerdeki bu veriler hem genetik faktörlerin önemini göstermekte hem de genetiğin tek önemli faktör olmadığını vurgulamaktadır.<sup>6,7</sup> RA'lı hastaların yaklaşık %10'unda birinci derece akrabalarında da RA saptanır. Genetik hem RA gelişim riski hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli bir

rol oynamaktadır.

Yakın zamana kadar kanıtlanmış 2 sorumlu genetik bağlantı saptanmıştır.: HLA-OE ve protein trozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22).

İnsan lökosit antijenleri (HLA), özellikle de HLA-DR4 ile artmış RA gelişme riski ve daha şiddetli hastalık tablosu oluşması arasında yakın ilişki vardır.<sup>8</sup> Bu ilişkinin DRB1 zincirindeki üçüncü değişken bölgede yer alan özel bir epitop (ortak epitop) ile oluştuğu düşünülmektedir. DR molekülleri yabancı antijenlerin bağlanması ve T hücrelerine sunumu ile ilişkilidir. Ortak epitop taşıyan bireylerin taşımayanlara oranla daha ciddi RA bulguları ve daha fazla eklem dışı bulgulara sahip oldukları gösterilmiştir

RA yatkınlığında HLA genleri ile ilişki yalnızca %30'dur. Non-HLA genlerinin rolleri yeni çalışmalarla açığa çıkmaya başlamıştır. En az 3 yeni risk loküsü bulunmuştur.<sup>9</sup> MHC klas 3.bölgede lokalize MICB 004(MHC class 1 chain-related gen B) RA yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>10</sup>

Başka bir araştırmada klas 1 bölgesinde RA ile ilişkili en az 2 bölge saptanmıştır. En kuvvetli ilişki ise HLA-C loküsü civarında 8.1 haplotipinde A1,B8,DR3 allelleriyle bağlantılı tek nükleotid polimorfizmi(SNP) olarak saptanmıştır. Ayrıca ZNF 311 loküsüne yakın bölgede ve MHC'nin en uç sentrometrik bölümünde DOB1,TAP2I,DPB1 ve CO3A2 genleriyle bağlantılı sinyaller saptanmıştır. Sitokinleri ve adezyon moleküllerini kodlayan genlerde de polimorfizm olabilir. Örneğin T hücre reseptör beta zincir (TCRB) kompleksinde yer alan bir genin RA'ya yatkınlık yarattığı ileri sürülmüştür.<sup>11</sup>

Hücre içi protein trozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22)'yi kodlayan genin fonksiyonel bir polimorfizminin RA ve Tip 1 diyabet, Sistemik Lupus Eritematozus, Graves Hastalığı ve Hashimoto Troiditi gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur.

PTPN22 ile RF ve anti-CCP arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu saptanmıştır. PTPN22 ve anti-CCP pozitifliğinin tanı açısından spesifitesi %100'dür.<sup>12</sup>

Populasyonlara göre genetik farklılıklar olabilmektedir. Avrupalılarda PTPN22 geni, Asyalılarda PAD14, Japonlarda ise PAD14,FCRL3 ve CD244 genleri RA'ya yatkınlık yaratmaktadır. Bütün bu veriler RA'da heterojenik bir genetik

yapılanma olduğunu göstermektedir.

RA yatkinlığında çevresel faktörlerin önemli bir rolü vardır. Bunlardan en önemlisi enfeksiyonlardır. Pek çok ajan öne sürülmüştür. M.tuberculosis, Proteus mirabilis, E.coli, EBV, Parvovirüs B19 ve bazı retroviruslar suçlanmıştır ancak kanıtlanmış bir organizma bulunamamıştır.<sup>13</sup>

RA hastalarının sinovyumunda bazı bakteriyel DNA ve L peptidoglycan(LPG) lara rastlanmıştır.<sup>14</sup>

İntestinal floradaki koruyucu bakterilerin durumunun birçok hastalığın patogeneğinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. RA'lı hastaların floralarındaki koruyucu bakterilerin daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Bu durum fizyolojik fonksiyonları değiştirerek artrit yapma potansiyeli olan bakteriyel antijenlere karşı immun yanıtın değişmesine neden olabilir.

P.mirabilis ile RA arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. HLADR allelleri ile bakteri arasındaki moleküler benzerlik bu bağlantıyı açıklayan patolojik mekanizmalardan biridir.

Yapılan bir çalışmada erken artriti olan 20 hastada Parvovirus B19 antijenleri saptanmış, takiplerde 2 hastada RA, 1 hastada SLE gelişmiştir.<sup>16</sup>

RA'lı hastalarda EBV ile enfekte B hücre sayılarında artış ve anti-EBV antikörlerinin daha yüksek seviyeleri gösterilmiştir. RA'lı hastalarda EBV'ye karşı immün regultuar bir defektin tetikleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>17,18,19</sup>

Bütün bu veriler gösteriyor ki doku antijenleri ile patojenler arasındaki moleküler benzerliğe bağlı çapraz reaksiyon hastalığın oluşmasında önemli bir etiyolojik faktördür.

Kadınlarda özellikle menopoz öncesi RA insidansının erkeklere göre artmış olması sebebiyle hormonal faktörlerin rol oynadığını düşünülmektedir. Menopozdan sonra RA oranının azalması östrojen ve progesteronun azalıp androjen seviyesinin artmasına bağlanabilir.<sup>20</sup> Düşük androjen düzeyi de bir risk faktörüdür. RA'lı erkek ve kadınlarda androjen seviyesi düşük bulunmuştur. Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımı RA insidansında düşüşle ilişkilendirilmiştir. RA gebelik ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte %75 oranında remisyona girer. Postpartum dönemde sıklıkla tekrar alevlenir.

Sigara kullanımının RA için önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Bu

ilişki özellikle romatoid faktör ve (anti-CCP) pozitifliği olan erkek hastalarda güçlüdür.<sup>21</sup>

Isı Şok Proteinleri (IŞP) hücreler tarafından her türlü strese yanıt olarak sentezlenirler. Enfektif ajanlara karşı immün yanıtta antijen tanıyan temel proteinlerdir. İnsan IŞP ile bakteri IŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. İnflamatuar artritlerde sinovyal hücrelerin IŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreleri ve antikolar tarafından tanındığı bildirilmektedir.<sup>22</sup>

### 2.3. Patogenez

RA'daki otoimmün inflammatuar sürecin primer hedefi sinovyal dokulardır. RA monosit/makrofaj aktivasyonu, CD4+ T hücreleri ve B lenfositlerinin olaya katılması ile başlar ve devam eder. T hücre aktivitesi kemik ve kıkırdak hasarına kadar giden ardışık olaylara neden olur. B hücreler ise plazma hücrelerine dönüşerek otoantikor yapımına neden olur. Bu da immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu ve granulosit göçüne neden olarak inflamasyonun doku hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesiyle sonuçlanır.<sup>23</sup>

RA patogenezinde Th-1 hücrelerinin hastalığın başlaması ve kısmen devamında önemli bir rolü olmasının yanısıra osteoklast fonksiyonlarını arttırarak kemik destrüksiyonuna neden olduğu bulunmuştur.<sup>24</sup>

RA'da sinovyumda CD4+ T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar bulunmaktadır. İntima tabakası makrofaj ve fibroblastların etkisi ile hiperplazik hale gelerek kalınlaşır. Bu yapıya pannus adı verilir. B hücrelerinin etkisi ile immün kompleksler oluşur ve dokuda depolanarak patogeneze katkıda bulunurlar.<sup>25</sup>

RA'da Th1 hücre aktivasyonu sonucu ortama salınan inflammatuar sitokinlerin etkilerine karşı gelişen koruyucu Th2 yanıtı yetersizdir.<sup>26</sup> T hücrelerinin insan proteinleriyle çapraz reaksiyona giren yabancı proteinleri depoladıkları ileri sürülmüştür.<sup>27</sup>

Antijen tanıyan CD4+ T hücreleri olasılıkla DR molekülü içeren antijen sunan hücreler(makrofajlar, B hücreleri veya sinovisitler) tarafından sunulan antijenlerce aktive olup sitokinler salgılamaktadır.<sup>28</sup> T hücreye özgü sitokinler: IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, TNF-b, GM-CSF, IL-17. RA'nın başlangıçta eksojen bir antijenle



tetiklenmesine rağmen, sürecin otoantijenlerle devam ettirildiğine inanılmaktadır. İnflamasyonun devamında anahtar rol makrofaj ve fibroblastlardır. Makrofaj kaynaklı sitokinler, özellikle de interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) devam eden bu inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde merkezi rolü oynamaktadırlar. Bunun bir kanıtı olarak bu sitokinlere karşı oluşturulan biyolojik ürünler RA'nın tedavisinde önemli etkinlik göstermiştir.<sup>29,30</sup>

Aktif T hücreleri tarafından yapılan Th1 sitokini olan IL-17 son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. IL-17 fibroblastlardan IL-6, IL-8, GM-CSF salgılanması ve RA patogeneğinde önemli bir rol oynayan IL-15'in etkinliğine neden olur.<sup>31,24,32</sup>

RA'nın ağırlıklı olarak T hücre bağımlı bir hastalık olduğu görüşü yavaş yavaş terk edilmektedir. Hümorale immün sistem de patogeneğinde rol oynamaktadır. Otoantikörlerin oluşumu hümorale immünitenin bir kanıtıdır. Antikor yapımı immün kompleks yapımına, kompleman aktivasyonuna ve granulosit göçüne neden olur. Kompleman proteinleri immün komplekslerin çözülebilirliklerinde ana elemanlardır. Yetersizlik immün kompleks çözünebilirliğini ve temizlenmeyi etkileyebilir.<sup>33</sup> RF ve antiCCP antikörleri tanıya yardımcıdır. AntiCCP RF'den daha spesifik olup eroziv hastalık riskini göstermede daha iyidir. Ayrıca, hem RF hem de anti-CCP antikörlerinin RA'nın klinik bulgularından yıllar önce hastaların serumlarında bulunduğu ve bunun da daha agresif eroziv hastalık ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>34,35</sup>

**GDF-15:** TGF- $\beta$  sitokin ailesi embriyonik gelişim, immün yanıt ve inflamasyon gibi durumlarda önemli rol oynar.<sup>110</sup> GDF15, TGF- $\beta$  sitokin ailesinin bir üyesidir. Kronik inflamatuvar yollarla ilişkili bulunmuştur. GDF15 ilk olarak aktive makrofajlardan salgılanan bir faktör olarak tanımlanmıştır.<sup>111</sup> Daha sonra çeşitli isimlendirmeler kullanılmıştır(MIC-1,NAG-1,PDF,PLAB,PTGF- $\beta$ ).<sup>112</sup> Yapılan araştırmalar GDF-15'in tipik TGF- $\beta$  sistemin domainleri içermesine karşın TGF- $\beta$ 1 ve GDF-5 gibi ailenin diğer üyeleri ile ancak %30'dan daha az sekansı paylaştığını göstermiştir.<sup>113</sup> Birçok dokudan sentezlenebilir. Plasentada yüksek ve böbrek, pankreas ve prostatta daha az seviyede bulunur.<sup>114</sup> GDF-15'in en az 2 allelik varyasyonu mevcuttur. Allelik varyasyonları kolon kanserinde hastalığın farklı gidişatında ve prostat kanserlerinin insidansında artmaya neden olur.<sup>115</sup> Özellikle

kolon, pankreas ve prostat kanserleri ile ilişkili bulunmuştur ve p53 tümör süpresör geni ile aktive olduğu gösterilmiştir.<sup>112,116</sup> Kardiyak patolojiler ve ateroskleroz ile ciddi bir şekilde ilişkisi olduğu bulunmuştur.<sup>117</sup> Kardiyovasküler araştırmalar mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>118,119</sup> Ayrıca demir metabolizması ve eritropoez ile ilgili bulunmuştur. Orak hücreli anemi, talasemi ve refrakter anemi gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>120,121</sup>

GDF-15'in biyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücrelerarası iletişim, sinyal transdüksiyonu ve apoptoz düzenlenmesi gibi rolleri vardır.<sup>111</sup> Normalde dinlenme halindeki dokularda düşük seviyededir ancak hipoksi ve anoksi, inflamasyon ve doku yaralanmaları gibi çeşitli stres durumlarında yüksek seviyelere çıkar. İnsülin direnci, obezite, anoreksiya ve kilo kaybı gibi metabolik bozukluklarla da ilişkisi olduğu bulunmuştur.<sup>122</sup> Osteositler hipoksik durumlarda GDF-15 salgılar. GDF-15'in hücre kültürlerinde osteoklastik farklılaşmayı arttırdığı saptanmıştır.<sup>123</sup>

RA'da eklem erozyonları fibroblastların MMP salgılaması ve mononükleer hücreler ile karakterize ilk eklem kırık invazyonu ile beraber lokal invaziv pannus oluşumu sonucu oluşur. Pannusu oluşturan hücreler tam olarak bilinmemektedir ancak DNA hasarına neden olan nötral proteazlar ve serbest radikalleri de içeren inflamatuvar mediatörler salgılar. Bunun sonucunda fibroblast benzeri sinoviyositler p53 salgılar, kontak inhibisyonu kaybeder ve neoplastik hücre büyümesine benzer şekilde onkogen salgılar. Bu durum inflamasyondan bağımsız olarak ilerleyici eklem hasarına neden olabilir. Romatoid sinovyum eklem hasarına neden olan birçok proinflamatuvar sitokin içerir. Eklem tamiri sinovyum ve subsinovyal makrofajlardan salgılanan TGF- $\beta$ 1 ile ilişkili olabilir. Diğer bir TGF- $\beta$  ailesi üyesi olan GDF-15, RA'da görülen kronik inflamatuvar yolaklarla ilişkilendirilmiştir.<sup>117</sup>

GDF-15'nin inflamasyon ile ilişkisi çok fazla araştırılmamıştır. GDF-15'in serum seviyeleri ateroskleroz gelişimini tahmin etmede kullanılmaktadır ve kardiyak hasarda doku remodelingi ile ilişkili bulunmuştur. Ateroskleroz gibi RA'da makrofaj aracılı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu için GDF-15 RA patolojisinde rol oynayabilir.

## 2.4.Klinik Özellikler

### 2.4.1.Eklem bulguları

RA başlangıcı genellikle sinsi olup tipik olarak MKF, PIF ve MTF'lerde başlar. Daha sonra el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, omuz ve kalçalar tutulabilir. RA bütün sinovyal eklemleri tutabilir. Daha nadir olarak ve genellikle geç dönemde temporomandibüler, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklemler de tutulabilir. Ellerde sabah tutukluğu sık görülen bir semptomdur ve en az yarım saat sürmektedir. Bunun dışında RA tenosinovit, bursit, karpal tünel sendromu, artralji, polimyalji, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar ile de başlayabilir. Eklem enflamasyonunun erken ve en önemli bulgusu eklem hassasiyeti ve şişliğidir. RA hastaları artmış osteoporoz riski ile karşı karşıyadır, bu risk daima göz önünde bulundurulmalı ve erken tedavi edilmelidir.<sup>36,37</sup>

**Eller:** Eller tipik tutulum yeridir ve RA'nın neden olduğu sakatlıkların önemli bir oranı ellerdeki hasara ve fonksiyon kaybına bağlıdır. Tipik olarak hastalık PIF ve MKF eklemlerde şişlik ile başlar. DIF eklemler nadiren olaya katılır; DIF eklemlerde ciddi tutulum olası diğer tanıları düşündürmelidir. RA'da eklem hasarı erken dönemde ortaya çıkar. RA'da el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalarda eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir.<sup>38</sup> Bu nedenle tanı konmasından sonra uygun tedavi verilmesi önemlidir. Romatoid nodüller parmakların ekstansör yüzlerinde gelişir. Sık görülen fleksör tenosinovit sonucu tetik parmak gelişebilir. Tenosinovit uzun süre devam ederse tendon rüptürleri oluşabilir. Yeterli tedavi almamış hastalarda ilerleyen dönemlerde görülen geri dönüşümsüz hasarlar; kuğu boynu, düğme iliği deformiteleri, ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon (Z deformitesi), birinci interfalangeal eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklem fleksiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı ve el bileğinde ulnar stiloid çevresinde sinovyal proliferasyon sonucu radyoulnar ligamentin laksitesine bağlı gelişen piyano-anahtar deformitesi olarak sayılabilir. Kuğu boynu deformitesi PIF eklemde hiperekstansiyonla beraber DIF eklemde kompanse edici fleksiyon olması sonucu oluşur. Düğme iliği deformitesi ise PIF

ekleminin fleksiyonu ve DIF ekleminin ekstansiyonu sonucu oluşur. Bu deformiteler erken tedavi ile önlenir. El bilek eklemleri RA'lı hastaların çoğunda tutulur; radyal deviasyon görülür ve ciddi tutulum olan hastalarda volar subluksasyon gelişebilir. Hastalığın erken döneminde bile el bileklerinde ve çevresindeki sinovyal proliferasyon median sinire bası yaparak karpal tünel sendromuna neden olabilir. RA'da el tutulumunun en hassas göstergesi elin kavrama gücüdür.<sup>39,40-41.42</sup>

**Dirsek** tutulumu RA'da oldukça sık görülmektedir. En erken bulgusu dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesidir. Dirsek supinasyon kaybı radius başının tutulumunu gösterir.<sup>43</sup> Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursada romatoid nodüller görülebilir.<sup>44</sup>

**Omuz:** RA omuzda sadece glenohümeral eklemi değil aynı zamanda bursaları ve rotator manşonu da etkiler. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmektedir. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemlerde tutulum olur. Genel olarak tüm yönlerde hareket kısıtlılığı vardır. Uzun süren sinovit rotator manşon kas gruplarında rüptürlere neden olabilir.

**Aksiyel tutulum:** Spinal tutulum sadece servikal bölge ile sınırlıdır. Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Hastaların %30-50'sinde görülür. Servikal tutulumun bulgusu hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısıdır. C1-C2 en sık tutulan kısımdır.<sup>29</sup> Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, boyun fleksiyonda lateral çekilen grafide aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm' yi geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Spinal kord kompresyon riski, ön atlanto-odontoid aralık 9 mm ve üzeri veya arka atlanto-odontoid aralık 14 mm ve üzeri ise en fazladır. En sık anterior subluksasyon görülür. Vertikal subluksasyon nadir görülür ama nörolojik olarak en kötü prognoza sahiptir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatik olmakla beraber parestezi, güçsüzlük, hissizlik, duyuda bozulma, spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrol kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir.<sup>45</sup>

**Kalça eklem:** RA'da yaklaşık % 50 hastada kalça tutulumuna ait radyolojik

bulgu görülür. Erken dönemdeki bulguları rotasyonla veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan kasıkta veya kalça alt kısmında ağrı ve yürüme güçlüğüdür. Kalça tutulumu hastalığın erken dönemlerinde görülmemektedir.<sup>43</sup> Kalça lateral bölgede ağrı olması daha çok trokanterik bursit lehinedir.

**Diz :** RA'da diz tutulumu sık olup bazen ilk tutulan eklem olabilir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps kasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı atrofi ve fonksiyon bozukluğu gelişebilir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon hareketinin kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen baker kistidir. Baker kisti rüptüre olursa ağrı, hassasiyet, şişlik, ateş ve lökositozu neden olarak akut tromboflebit ile karışabilir. Dizlerdeki ilerleyici sinovit kırıldak kaybına ve skonder osteoartrite neden olabilir.<sup>39,40-41,42</sup>

**Ayaklar:** Ayaklar, özellikle de MTP'ler RA'lı hastalarda erken döneminde sık olarak tutulmaktadır. Radyografik erozyonlar ayaklarda da ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır. Tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde hasara neden olarak pronasyon ve eversiyon deformitelerine ve pes planusa neden olabilir. Yürüyüş ile ağrı olacağı için yürüyüş değişebilir. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişebilir, buna tetik parmak deformitesi denir. Halluks valgus ve tarsal tünel sendromu görülebilen diğer durumlardır.

**Diğer Eklemler:** RA sinovyal dokunun olduğu her yeri tutabilir. TME tutulumu RA'da sıktır. Muayenede TME hassasiyetinin araştırılması ve hareketle krepitasyon açısından değerlendirilmesi gerekir. Sternoklaviküler, manubriosternal ve krikoaritenoid tutulumu da görülebilir.

#### 2.4.2. Eklem dışı bulgular

RA da eklem dışı tutulum erkek cinsiyette, RF, HLA-DR4 ve ANA pozitif olanlarda daha sık görülür. Ayrıca sigara kullanımı da etkilidir. Eklem dışı bulguların ciddiyeti genelde hastalık aktivitesi ve süresi ile koreledir. RA'lı hastaların %40'ında ekstraartiküler bulgular görülür ve bu durum artan mortalite ile birlikte. Eklem dışı bulguları olmayan hastaların beklenen yaşam süreleri normal insanlarınki ile aynıdır.<sup>45,46</sup>

**Cilt:** RA hastalarının el ve parmak cildi atrofik hale gelmiştir. Palmar eritem

sık görülen bir bulgu olmasına rağmen raynaud fenomeni nadir görülür. RA için spesifik bulgu olan subkutan nodüller genellikle romatoid faktör pozitif hastalarda bulunur ve hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. RF negatif olan nodüllü hastalar kronik tofuslü gut gibi ayırıcı tanı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Nodüller hemen her yerde ortaya çıkabilir, ancak çoğunlukla ekstansör yüzeylerde (özellikle ön kolda), eklemler üzerinde veya basınç noktalarında izlenir. Atipik yerlerde subkutan nodül görülmesi tanıda karışıklık yaratabilir. Fizik muayenede serttirler, genellikle hassas değildirler, genellikle alttaki periosta yapışıktır. Küçük damar vaskülitini nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Metotreksat tedavisi sonrasında nodüller büyüyebilir ve yenileri ortaya çıkabilir.<sup>45-47</sup>

RA da görülen vaskülitler sıklıkla dijital infarktlar veya lökositoklastik vaskülit olarak klinik bulgu veren küçük damar vaskülitleridir. Distal arterit, pyoderma gangrenosum, periferik nöropatiler, palpabl purpura şeklinde de görülebilir. Sistemik vaskülit ise RA'nın en korkulan komplikasyonlarından bir tanesidir. Özellikle şiddetli ve destrüktif hastalığı,romatoid nodül ve RF yüksek titrede pozitif olan hastalarda görülür. Mononöritis multipleks, deri ülserasyonu ve nekrozu, parmak uçlarında gangren ve tutulan arter tarafından beslenen iç organlarda enfarkta kadar giden klinik bulgular olabilir. Tedavide kullanılan ilacın aniden kesilmesi vaskülit semptomlarının alevlenmesine neden olabilir. RA'da vaskülitin son yıllarda nadir görüldüğü öne sürülmüştür. Bunun nedeni muhemen metotreksat kullanımının yaygınlaşması ve biyolojik tedavisindeki ilerlemelerdir.<sup>45,47,48</sup>

**Kardiyak tutulum:** RA'da semptomatik kardiyak hastalık çok sık değildir. Otopsi serilerinde %50 hastada perikardiyal efüzyon görülmesine rağmen klinik olarak görülmesi nadirdir. Efüzyon nadir olarak kardiyak tamponada yol açabilir. RA hastalarında hücrel ve hümmoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak koroner arter hastalığına bağlı önemli bir morbidite ve mortalite artışı vardır. Myokardit, endokardiyal enflamasyon ve romatoid nodüller iletim sistemi üzerinde ortaya çıkmasıyla oluşan ileti defektleri nadir olarak görülebilir.<sup>49,50,51</sup>

**Akciğer tutulumu:** RA'nın akciğer tutulumu romatoid nodül, pulmoner hipertansiyon, plevral efüzyon, , bronşiolitis obliterans ve küçük hava yolları hastalıkları şekillerinde görülebilir. Plevral efüzyon erkeklerde daha fazla oluşur ve genellikle küçük ve asemptomatiktir. RA'daki plevral efüzyon düşük glukoz düzeyi

ve düşük pH ile karakterizedir ve bu nedenle bazen ampiyemle karıştırılabilir. Akciğerlerde özellikle erkeklerde romatoid nodüller oluşabilir; genellikle tek başına soliter olabildiği gibi üzüm salkımı gibi biraraya gelmiş çok sayıda olabilir. Kalsifiye olabildikleri gibi kavite de yapabilirler. Soliter romatoid nodül görüldüğünde neoplazm, tüberküloz ve fungal enfeksiyon gibi durumlardan ayırıcı tanısını yapabilmek için eksizyonel biyopsi yapılması gerekir. Nadiren nodüller, rüptüre olarak pnömotoraks oluşturabilirler. RA hastaları kömür tozuna maruz kalırlarsa, yaygın nodüler dansiteler oluşabilir. Buna Kaplan Sendromu denir. RA'da yaygın interstisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile radyografilerde bal peteği görünümü ile karakterizedir. Nadiren bronşiolitis obliterans oluşabilir. Bronşiolitis obliteransın prognozu kötüdür ve D-penisilamin veya altın tedavisi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>52,53</sup> Pulmoner hipertansiyon ekokardiyogram incelemesinde %30 gibi bir sıklıkta bulunabilse de hastaların çoğu asemptomatiktir. RA tedavisinde kullanılan metotreksat, d-penisilamin ve intramüsküler altın bileşikler gibi ilaçlar da pulmoner komplikasyonlara neden olabilir.

**Göz bulguları:** RA'nın gözdeki en sık bulgusu keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalarda ağız kuruluğu, parotis bezi şişmesi veya bazen lenfadenopatiler olabilir. Sklerit ve episklerit hastaların yaklaşık %1'inde ortaya çıkar. Episklerit hastalık aktivitesi ile koreledir. Diğer tutulumlar üveit, nodülozis, ülseratif keratit olarak sayılabilir. Tedavide kullanılan ilaçlar da göz komplikasyonlarına neden olabilir. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı katarakt ve glokom, antimalaryellerin kullanımına bağlı keratopati ve retinopati ortaya çıkabilir. Nadiren, yukarı ve içe bakışta diplopi ile karakterize Brown sendromu ortaya çıkabilir.<sup>54,55</sup>

**Nörolojik bulgular:** Karpal tünel ve tarsal tünel sendromu gibi periferik sinir tuzak sendromları RA'da en sık görülen nörolojik bozukluktur. Vaskülitler, mononöritis multipleks ve diffüz sensoriyel nöropatiye neden olabilir. C1-C2'de oluşan subluksasyonlar myelopati oluşturabilir. Santral sinir sisteminde romatoid nodüller bildirilmiştir ancak nadirdir ve genellikle asemptomatiktir.<sup>52,49</sup>

**Hematopoetik sistem:** RA'da anemi sıkça görülmektedir. Kronik hastalık anemisi veya demir eksikliği anemisi olarak görülebilir. Serum ferritin değeri 50 ng/ml'den azsa kronik hastalık, 100 ng/ml'den fazla ise demir eksikliği lehinedir. RA'da anemi şiddeti, hastalık aktivitesi ve eklem tutulumu ile koreledir.

Trombositoz aktif RA'da sık görülen bir bulgudur.

**Felty sendromu:** Felty sendromu RA, splenomegali ve nötropeni triadından oluşur. Bu komplikasyon şiddetli ve uzun süreli hastalığı olan RF pozitif hastalarda görülür ve hepatomegali, trombositopeni, lenfadenopati ve ateş eşlik edebilir. Eğer hastalarda ağır nötropeni gelişip tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar veya kronik iyileşmeyen bacak ülserleri eşlik ederse splenektomi endike olabilir.<sup>56,57</sup> Bu hastalarda malignensi görülme riski artmıştır.

**Karaciğer tutulumu:** Aktif RA karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilir. Romatoid inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Tedavide kullanılan NSAİ, metotreksat ve leflunomid enzimlerde yükseklik yapabilir.

**Kaslar:** RA'da güçsüzlük ve kaslarda atrofi görülebilir. Genellikle tutulan eklem çevresindeki kaslarda görülür. İzometrik, izokinetik ve aerobik kapasitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimyozit, hidrosiklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi RA'da sekonder kas tutulumunun diğer formlarıdır.<sup>52,49</sup>

**Kemikler:** Romatoid artrit hem hastalık aktivitesine hem de steroid kullanımına bağlı olarak osteoporoz sık görülür. Glukokortikoid tedavisi, düşük dozlarda dahi özellikle tedavinin erken dönemlerinde kemik kütlelerinde önemli azalmaya yol açabilir. RA'daki osteopeni, hem jukstaartiküler kemiklerde hem de uzun kemiklerde görülür. RA, ortalama kemik kütlelerinde hafif düzeyde azalma ve kırık riskinde orta derecede artış ile ilişkilidir.

**Renal sistem:** RA'da renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. Amiloidoz uzun süreli ve tedavi almamış hastalarda görülebilir. Böbrek tutulumu daha çok RA'da kullanılan altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİ'lar gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar gelişmektedir.<sup>52,58,59</sup>

## 2.5.Laboratuvar Bulguları

RA için rutin laboratuvar testler karakteristik değildir. Laboratuvar bulguları hastalığın süresi ve klinik seyrine göre değişir. Başlangıç döneminde ve akut atak dönemlerinde akut faz yanıtı inflamasyonun şiddeti ile korele olarak yüksek saptanır.



Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) yüksekliği ve özellikle C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri hastalık aktivitesini, tedaviye yanıtı gösteren en duyarlı testlerdir. ESH'nin birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle CRP daha duyarlı bir testtir.<sup>36,59</sup>

**RF;** IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan otoantikor olan romatoid faktör, hastalığı olan erişkinlerin üçte ikisinden fazlasında bulunmaktadır. RF'nin varlığı, RA için spesifik değildir. RF sağlıklı kişilerin % 5'inde bulunur. Genel popülasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaş üzerindeki kişilerin % 10 ile 20'sinde test pozitifdir. RF'nin RA için sensitivitesi %69, spesifitesi %85'dir.<sup>107</sup> RF RA için daha çok prognostik açıdan değer taşır.

**Anti-CCP;** Anti-CCP antikorları RA'lı hastaların yaklaşık olarak % 70'inde bulunur, sıklıkla klinik hastalık tanısından önce saptanır ve agresif eroziv hastalıkla ilişkilidir. Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup> Anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre önemli derecede daha fazla radyolojik hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir.

**Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV);** Sitrüline proteince karşı oluşan otoantikor ailesinin bir üyesidir. Anti-Sa antikoruna da denilen bu antikorun RA için özgüllüğü %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25 bulunmuştur.<sup>60</sup>

**C- reaktif Protein (CRP):** Romatizmal hastalıkların takibinde ESR'ye göre daha güvenilir bir testtir. Normal değeri 0.5 ng/dl'dir. İnflamasyonun ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner.<sup>44</sup> CRP değerinin destrüktif hastalıkla korele olduğu bulunmuştur.

**Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR);** İnflamasyonun şiddetini indirekt olarak gösteren basit bir testtir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşın yarısı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısı kadar olan ESR değerleri normal olarak kabul edilir.<sup>52</sup> ESR yaş, cinsiyet gibi birçok faktörden etkilenir. Fibrinojen de akut faz yanıtında yükselen bir proteindir ve düzeyi ESR'yi etkiler.

ANA pozitifliği RA'lı olguların % 20-30 kadarında saptanabilir.<sup>61</sup> Ekstraartiküler tutulumu olan ve RF pozitif hastalarda daha sıktır. ANCA vaskülitin eklendiği klinik durumların tanısı ve tedavinin takibi için önemlidir.<sup>36</sup>

**Hematolojik bulgular;** Aktif RA'lilerde normokrom normositer anemi sıklıkla görülür. Bunun nedeni çoğunlukla kronik hastalık anemisiidir. Eritroprotein

düzeıı artmıştır ve kemik iliğinin eritroproteine verdiği cevap azalmıştır. Buna rağmen eritroprotein tedavisi ile başarılı sonuçlar aldığı bildirilmiştir. Genel olarak anemi ve trombositoz, hastalık aktivitesi ile koreledir. Beyaz küre sayımı genellikle normaldir ama hafif bir lökositoz bulunabilir. Ciddi sistemik hastalıkta eozinofili görülebilir.<sup>62</sup>

**Sinovyal sıvı analizi;** Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit ile uyumludur, Sinovyal sıvının vizkozitesi azalır, protein içeriği artar, glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır ve sıvı bulanık görünümündedir. Beyaz küre sayısı 5 ve 50.000/  $\mu$ L arasında değişir; polimorfonükleer lökositler baskındır.

RA'lı hastalarda, filaggrin, sitrüllin, kalpastatin, spliceosome komponentlerine karşı antikörler gibi diğer otoantikörler bulunabilir. Bunlardan bazıları hastalık sürecinde RF'den önce erken dönemde ortaya çıktıkları için ya da agresif hastalıkla ilişkili oldukları için tanıda yararlı olabilir.

Serum kolesterol düzeıı azalmıştır. Özellikle HDL ve LDL kolesterol düzeyinde azalma vardır. Trigliserid düzeıı de azalmış olmakla birlikte yağ asiti düzeıı normaldir. Albumin düzeıı azalmıştır ve bu akut faz yanıtının bir bulgusu olarak azalmış üretimi gösterir. Sinovyal sıvıdaki C3 ve C4 düzeyleri klasik kompleman yolunun lokal olarak aktive olması nedeni ile total protein konsantrasyonuna göre belirgin olarak azalmıştır.<sup>63</sup>

## **2.6.Radyolojik Bulgular**

RA'te görüntüleme hastalığın tanısı ve takibinde oldukça önemlidir. Eskiden beri en sık kullanılan yöntem konvansiyonel radyografidir. Ancak radyografi hastalığın erken döneminde oluşan yumuşak doku patolojilerini göstermede yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda USG ve MRI kullanımı ile erken dönemde oluşan sinovit, preeroziv değişiklikler ve minimal erozyonları saptayabilmek mümkün olmuştur. Bu da tanıda kolaylık sağlamaktadır. Artrografi, sintigrafi, PET, BT daha az kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri olarak sayılabilir.

Konvansiyonel radyografi kemikte erozyon, eklem aralığı daralması, osteopeni, kist, subluksasyon, ankiloz gibi ileri evrelerde oluşan kemik değişiklikleri saptamada en uygun yöntemdir. Erken dönemde oluşan yumuşak doku değişikliklerini saptamada yetersiz kalır.

USG eklem içinde effüzyonu, sinovyal hipertrofiyi, sinovyal kist ve erozyonları saptamada ayrıca bursa, tendon kılıfı ve entezal bölgeleri değerlendirmede çok yararlı bir yöntemdir.<sup>64</sup> Eklem ve tendon kılıfı enjeksiyon ve aspirasyonlarında rehber olması ve tendon subluksasyonlarında dinamik değerlendirme imkanı sağlaması diğer avantajları olarak sayılabilir.

MRI intra ve ekstraartiküler yumuşak dokuları ve kemik yapıları aynı anda görüntüler ve sinovyum ve kartilaj ayırımına izin verir. Sinovyum değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>64</sup> Andiferansye artritlerde ve erken RA'te klinik muayene ve radyografiye oranla daha duyarlı olduğu bulunmuştur.<sup>65</sup> Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede radyografiye göre daha duyarlıdır.

**Erken dönem bulguları:** *Yumuşak doku şişliği*(sinovyal inflamasyon ve sıvı üretimi nedeni ile), *Periartiküler osteopeni*(hiperemiye bağlı), *Eklem aralığında daralma*(kıkırdağın pannusla yıkılması nedeni ile), *Erozyonlar*(ekleme komşu bölgede pannusun yaptığı yıkım nedeni ile) olarak sayılabilir.

**Geç dönem bulguları:** *Deformite, subluksasyon, dislokasyon, ankiloz, kırık*(kapsül ve bağların laksitesisi ve kaslarda spazm,tendon rüptürü nedeni ile) olarak sayılabilir.

## 2.7.Tanı

Romatoid artritte tanı koydurucu spesifik klinik bulgusu veya laboratuvar testi yoktur. Tanısı klinik olarak konur. Genel olarak 18 yaşından büyük bir hastada, el ve ayak eklemlerinde simetrik artrit ve sabah tutukluğu varlığına ilave olarak özellikle RF ve/veya anti CCP pozitifliğinde RA tanısı kuvvetle düşünülmelidir.<sup>66</sup>

Tanıda kullanılan ACR 1987 kriterleri aslında klinik çalışmalar için geliştirilmiş olsa da tanı koymada yol göstericidir. Ancak bu kriterler kesin tanı konan ve ilerleyen hastalığı olan hastalar kullanılarak geliştirildiği için erken dönemde yararlı değildir. Bu nedenle ACR ve EULAR 2010 yılında yeni yayınladığı kriterlerde hastalığı erken dönemde yakalayabilecek özellikler üzerinde durmuştur.<sup>67,68</sup>

**1987 ACR romatoid artrit sınıflama kriterleri:** Aşağıdaki bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 tanesi de en az 6 hafta süre ile devam etmelidir:

1. **Sabah sertliği** Eklemler ve çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği

2. **En az 3 eklemdede artrit** En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.

3. **El eklemlerinde artrit** Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik.

4. **Simetrik artrit** Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit ( PİF, MKF, MTF’de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)

5. **Romatoid nodüller** Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller.

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

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

**2010 ACR ve EULAR kriterleri (Tablo-1):** Sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanı yokluğunda, en az bir eklemdede sinovit varlığı üzerine RA tanılı hastalar için kullanılır ve değerlendirilen 4 parametreden 10 üzerinden en azından 6 puan alanlar anlamlı kabul edilir.

**Tablo 1:ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri**

Kesin RA	≥ 6 skor	
	Tipik erozyon varlığı	
	Uzun süreli hastalık ve geçmişteki kriterlerin RA tanımına uygunluğu	
Öncelikle 2 zorunlu kriter	1-En az bir eklemdede klinik olarak aktif sinovit bulguları	
	2-Sinoviti açıklayan başka hastalığın olmaması	
1-Eklem tutulumu (0-5)	1 büyük eklem	0
	2-10 arası büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil)	3
	>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5

2-Seroloji ( 0-3)	Negatif RF veya negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya Düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	3
3-Akut faz reaktanları (0-1)	Normal ESH veya normal CRP	0
	Anormal ESH veya anormal CRP	1
4-Semptom süresi(0-1)	< 6 hafta	0
	≥ 6 hafta	1

### 2.8. Ayırıcı Tanı

Bir çok hastalık RA'yı taklit edebilir. Tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

Spondilartropatiler

Bağ doku hastalıkları(SLE, skleroderma, polimiyozit, vaskülit, polimyaljiya romatika...)

Poliartiküler gut

Behçet hastalığı

Kalsiyum pirofosfat depo hastalığı

Osteoartrit

Viral enfeksiyonlar(Parvovirüs, EBV, Hepatit B ve C, Rubella, HIV)

Reaktif Artrit

Fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, Lyme hastalığı, amiloid artropati, bakteriyel endokardit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır.<sup>62</sup>

### 2.9. Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması

RA klinik tablosu ve prognoz açısından çok çeşitli şekillerde olabilen bir hastalıktır. Hastalık azı olgularda hafif bir hasar oluşturabilirken bazı olgularda ise hızlı seyrederek birkaç yıl içinde kalıcı eklem hasarı geliştirecek şekilde ilerleyebilir.

Hastalık aktivite ölçümleri belli bir zamandaki hastalık durumunu değerlendirir. Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bazıları [EULAR Hastalık aktivite skoru (DAS 28), ACR 20, 50, 70 kriterleri, Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI)] olarak sayılabilir. <sup>69</sup>

**DAS 28 skoru:**

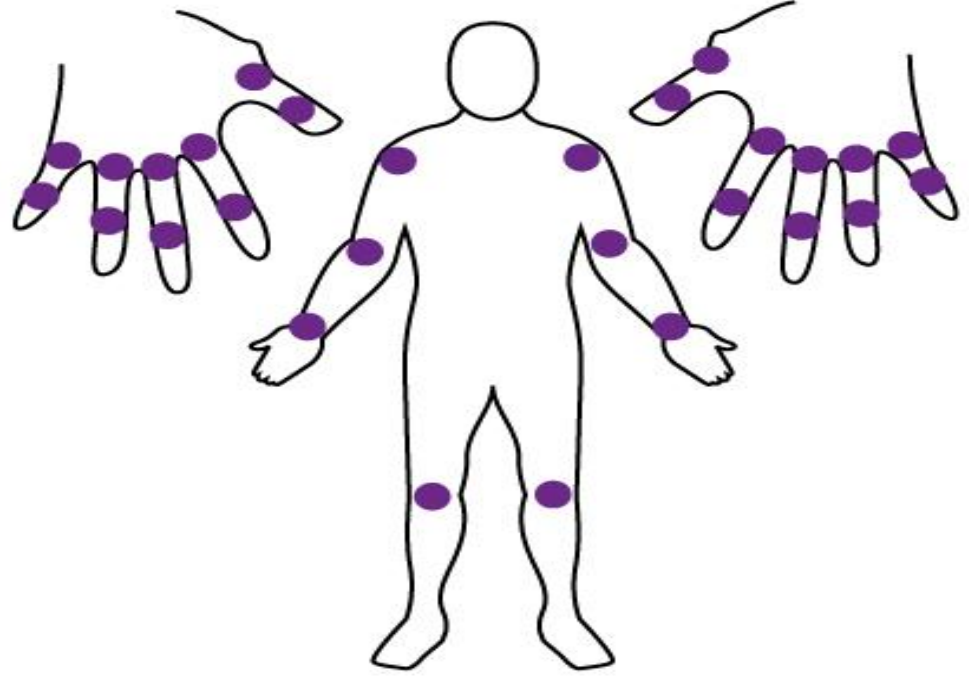
- Belirli 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı,
- Hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması

• ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.

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

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

**CDAI:** SDAI + CRP şeklindedir.



**Resim 1.** DAS28’de göz önüne alınan eklemler

EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI’ye ait hastalık aktivite göstergeleri ve yanıt değerlendirmeleri tablo 2’de gösterilmektedir. <sup>69</sup>

**Tablo 2:** EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI’ye ait hastalık aktivite göstergeleri ve yanıt değerlendirmeleri.

DAS28				
Remisyon	<2,6	>1,2	0,6-1,2	<0,6
Düşük hastalık aktivitesi	<3,2	İyi cevap	Orta cevap	Cevapsız
Orta hastalık aktivitesi	3,2- 5,1	Orta cevap	Orta cevap	Cevapsız
Yüksek hastalık aktivitesi	>5,1	Orta cevap	Cevapsız	

SDAİ		
Remisyon	$\leq 3.3$	Majör yanıt: $\geq 17$ düzelme
Düşük hastalık aktivitesi	$\leq 11$	
Orta hastalık aktivitesi	$\leq 26$	Orta yanıt 7-17 düzelme
Yüksek hastalık aktivitesi	$> 26$	
CDAİ		
Remisyon	$\leq 2,8$	Majör yanıt: $\geq 17$ düzelme
Düşük hastalık aktivitesi	$\leq 10$	
Orta hastalık aktivitesi	$\leq 22$	Orta yanıt 7-17 düzelme
Yüksek hastalık aktivitesi	$> 22$	

### 2.10.Tedavi

RA tedavisinin hedefleri ağrının düzelmesi, inflamasyonun azalması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların korunması ve sistemik tutulumun kontrol edilmesi olarak sayılabilir. Uygulanan tedavilerin hastalığın ilerlemesini durdurmada yetersiz kalması yeni tedavi arayışlarını doğurmuştur ve son yıllarda tedavide büyük değişimler yaşanmıştır. Yeni tedaviler RA patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan laboratuvar araştırmalarına dayanır.

Standart bir tedavi yönteminden söz edilemez. Tedavi yaklaşımı hastalığın kontrol altına alınması ve ilaç toksisitesi göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Yıllar boyunca RA tedavisi en az toksik ve en az etkili ilaçla başlamış, klasik tedavi piramidi uygulanarak daha etkili ancak daha toksik olan tedavilerle devam etmiştir. Ancak yapılan araştırmalar ile RA'da yapılan hasarın ilk 2 yıl içinde geliştiğinin anlaşılması üzerine erken dönemde agresif tedavinin uygulanması giderek daha önem kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile erken RA'lı hastalarda DMARD tedavisinin gecikmesi zararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>74,75</sup> DMARD tedavisinin tanı konulduktan sonra üç ay içerisinde başlanması ACR kılavuzunda da vurgulanmıştır.<sup>76</sup>

**ACR remisyon kriterleri:** RA hastalarda tedavinin hedefi remisyonudur. ACR remisyon kriterleri kullanılmaktadır. Hastanın bu kriterlerden 5 kriteri 2 ay boyunca sahip olması gereklidir.<sup>108</sup>



- Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
- Yorgunluk olmaması
- Hiçbir eklemdede ağrı olmaması
- Hiçbir eklemdede duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
- Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
- ESR erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

**ACR kötü prognoz kriterleri:** Kötü prognoz kriterleri ise<sup>109</sup>

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

RA'lı hastalarda psikolojik bozukluklar da olduğundan, tedavide çeşitli sorunlarla başa çıkmaya yönelik, multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

2013 yılında EULAR RA tedavisinde kullanılan ilaçlar için yeni bir sınıflama önermiştir:<sup>77</sup>

**DMARD**

-Sentetik DMARD(sDMARD)

-

Konvansiyonel(csDMARD)(MTX,Leflunomid,Sulfasalzin,Antimalaryaller..)

-Target(tDMARD)(Tofasitinib)

-Biyolojik DMARD(bDMARD)

-Biyolojik orjinator(boDMARD)(İnflksimab,etanercept,adalimumab...)

-Biyosimilar(bsDMARD)

Aynı yayında tedavi yaklaşımı için EULAR tarafından 14 maddelik yeni bir güncelleme yayımlanmıştır.

- 1- RA tanısı konar konmaz derhal tedaviye başlanmalıdır.
- 2- RA tedavisinde hedef ; her hastada remisyon veya düşük hastalık

aktivitesi olmalı.

3- Moniterizasyon aktif hastalıkta sık (1-3 ayda bir) , eğer tedavinin başlangıcından itibaren 3. ayda hiç bir iyileşme yoksa veya 6. ayda hedefe ulaşamamışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

4- Aktif RA'lı hastalarda MTX ilk basamak tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

5- MTX kontrendikasyonunda (veya erken intoleransda) sülfasalazin veya leflunomid (ilk) tedavi stratejisinde düşünülmelidir

6- DMARD almamış hastalarda monoterapi VEYA kombine olarak csDMARD'lar kullanılmalıdır (steroid eklenmesinden bağımsız olarak)

7- Mono veya kombine csDMARD'lar ile birlikte düşük doz glukokortikoid tedavisi 6. aya kadar başlangıç tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir, ancak klinik olarak mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır

8- İlk DMARD stratejisi ile hedefe ulaşamamışsa; kötü prognostik faktörler yoksa ; başka bir csDMARD tedavi stratejisi düşünülebilir, kötü prognostik faktörler varsa; bir biyolojik DMARD eklenmesi düşünülmelidir.

9- MTX ve/veya diğer konvansiyonel sentetik DMARD stratejilerine yetersiz yanıt veren hastalarda, glukokortikoid olsun olmasın, biyolojik DMARD'lar ( antiTNF'ler, abatacept veya tocilizumab, ve bazı koşullarda rituximab) MTX ile beraber başlanmalıdır

10- İlk biyolojik DMARD'a yanıt vermeyenlerde başka bir biyolojik DMARD kullanılmalıdır; ilk antiTNF'e yanıt vermeyenlerde ikinci biyolojik başka bir antiTNF veya başka etki mekanizmalı bir biyolojik olabilir.

11- Biyolojik tedaviye yanıt yoksa tofasitinib kullanılabilir

12- Eğer glukokortikoidler kesildikten sonra da kalıcı remisyon devam ediyorsa, bDMARD'ların azaltılması düşünülebilir; özellikle de csDMARD ile kombinasyon varsa

13- Kalıcı uzun süreli remisyonunda, hasta ve hekimin ortak kararı ile, csDMARD dozunun da dikkatli azaltımı düşünebilir

14- Tedavinin yeniden ayarlanması gerektiğinde hastalık aktivitesinden başka faktörler de örn; yapısal hasarın progresyonu, ko-morbiditeler ve güvenlik konuları göz önünde tutulmalıdır

### 2.10.1. Farmakolojik Tedavi

**NSAİD'ler:** Bu ilaçların COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aktivitesini ve buna bağlı prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini önlemesi sonucu analjezik, anti inflamatuvar ve antipiretik özellikleri vardır.<sup>78</sup> Genellikle hastalığın başlangıcında ve uzman tarafından değerlendirilme öncesinde kullanılırlar. NSAİİ'ler hastalığın semptomlarını ve erken dönemdeki bulguları maskeleyerek tanıda gecikmeye sebep olabilir.<sup>74,79</sup> Bu ilaçlar ağrı ve tutukluğun geriletilmesinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu DMARD'lara bağlı toksisite ve takibindeki zorluk endişesi nedeni ile olabilir. Ancak uzun süre kullanılan DMARD'ların yan etkilerinin NSAİİ'e bağlı yan etkilerden daha yüksek olmadığı düşünüldüğü için ve erken DMARD tedavisinin yapısal hasar ve genel hastalık ilerleyişi üzerine olan pozitif etkileri nedeni ile erken DMARD tedavisi önerilmiştir.<sup>74,79</sup>

Bu ajanların geniş bir toksik yan etki spektrumu bulunmaktadır. Gastrik irritasyon, azotemi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve alerjik rinit ile astımın alevlenmesi gibi yan etkileri olabilir. Ancak klinikte en sık bilinen GİS yan etkileridir. Risk olduğu düşünülen bütün hastalar GİS açısından korunmalıdırlar.

**Glukokortikoidler:** Semptomları hızlı bir şekilde azaltan bu ilaçlar RA tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle yeni başlanan DMARD tedavisinin etkisinin ortaya çıkmasına kadar olan sürede "köprü tedavisi" olarak kullanılır. RA'nın aktif dönemlerinde düşük doz (<7,5 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları, semptomların giderilmesinde çok etkilidir.<sup>80</sup> Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'lı hastalarda etkin semptomatik tedavi sağlayabilmektedir. Son bulgular düşük doz glukokortikoid tedavisinin kemik erozyonlarının ilerlemesini geciktirebildiğini göstermektedir.<sup>81</sup>

Düşük doz steroide yanıt vermeyen ve ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılabilir.<sup>82</sup>

Eklem ve eklem çevresindeki yapılara steroid enjeksiyonları, özellikle, sistemik tedaviye karşın az sayıda eklemde belirtileri devam eden veya alevlenme görülen hastalarda uygulanmaktadır.

Glukokortikoidlerin ciddi yan etkileri vardır. Osteoporoz, DM, HT, kilo artışı,

ateroskleroz ve katarakt bunlar arasında sayılabilir. Bu nedenle olabilecek en düşük doz ve kısa sürede kullanılmalıdırlar. Kalsiyum, D vitamini, hormon ve bifosfonatlar kemik kaybını önlemede kullanılabilir. Bu ajanların devamlı olarak oral glukokortikoid kullanan hastalarda kullanılması önerilir.<sup>79</sup>

Hastalık alevlenmesi nedeni ile glukokortikoid tedaviye sık ihtiyaç duyulması hastalığın tedavisinde değişiklik konusunda uyarıcı olmalıdır.

Kortikosteroidler gebelikte kullanılabilir. Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir.<sup>82</sup>

**DMARD:** RA'nın tedavisinde bugüne kadar pekçok DMARD kullanılmıştır. En uygun ilacın seçiminde hastalık aktivitesi, hastanın ilacı kullanabilirlik durumu, yaşı, ilacın etkinliği ve yan etkileri, maliyeti gibi faktörler rol oynar. Hastalığın tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede DMARD tedavisi başlanmalıdır.<sup>77</sup>

İlk tercih edilecek DMARD'ın hangisi olduğu tartışmalıdır ve çalışmalar birinin diğerine belirgin bir üstünlüğü olduğunu gösterememiştir. Ancak, metotreksat nispeten hızlı etki başlangıcı, klinik etkinliğinin gösterilmiş olması, toksisite profili ve uzun dönem etkileri iyi anlaşılmış olması nedeni ile ilk tercih edilen DMARD olmaktadır.<sup>84</sup>

**Metotreksat:** Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, RA tedavisinde genelde ilk seçenek ve en sık kullanılan ilaçtır. Tek başına veya diğer DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Genellikle haftada bir oral olarak kullanılır ancak oral tolere edemeyen ve gastrik toksisite olan hastalarda subkutan form kullanımı da mevcuttur. 7,5-15 mg haftalık dozla başlanıp 25 mg haftalık maksimum doza kadar çıkılabilir.<sup>84</sup> MTX'in alopesi, mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi sebebiyle ile folik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

MTX'in uzun dönem güvenilirliğinin monoterapi olarak kullanılması ve rölatif düşük doz kullanımı ile daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>85</sup>

MTX teratojeniktir.<sup>84</sup> NSAİİ ile birlikte kullanıldığında renal klirensi artar. Renal hastalık varlığında kullanılmamalıdır. Akciğer toksisitesi, GİS yan etkileri ve karaciğer enzimlerinde yükseklik yapabilir. MTX kullanan hastaların düzenli karaciğer enzimleri, renal fonksiyonlar ve tam kan sayımları bakılmalıdır.

**Leflunomid:** Genellikle MTX tedavisine alternatif olarak kullanılan

leflunomid, mitokondriyal orotik asit dehidrogenaz enzimini bloke ederek primidin yapımını böylece lenfosit proliferasyonunu engeller. Yapısal hasarı önlediği gösterilmiştir.<sup>84</sup> Günde 10-20 mg oral olarak alınır. İlk üç gün 100 mg yükleme dozu sonrası 10-20 mg ile devam edilebilir.<sup>86</sup> Yükleme doz toksisite sebebiyle tercih edilmemektedir. 20 mg doz yan etki durumuna göre 10 mg'a düşülebilir. Alkolizm, gebelik, aktif karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği durumunda kontrendikedir. MTX'a benzer olarka karaciğer enzimlerinin düzenli olarak takip edilmesi gerekir.<sup>84,75</sup> Diyare, GİS, alerjik reaksiyonlar, kilo kaybı gibi yan etkileri olabilir. Ciddi karaciğer yetmezliği kontrendike olup hafif böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılabilir.<sup>87</sup> MTX ile beraber kullanılabilir ancak hepatotoksisite ve GİS yan etkisi riskini arttıracığı unutulmamalıdır. MTX kullanılmayan hastalarda kullanılabilir.<sup>86</sup> Leflunomid ile tedavi edilen RA lı hastalarda hipertansiyon ve kolesterol düzeylerinde artış görülebilir.<sup>76</sup> Teratojenik etkisi sebebiyle gebelikte ve gebe kalma niyeti olanlarda kullanılamaz. Böyle bir durumda 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gr kolestramin veya günde 4 kez 50 gr aktif kömür verilir. Daha sonra kandaki leflunomid seviyesine göre yeni strateji belirlenir.<sup>76</sup>

**Antimalaryaller:** Klorokin ve hidroksiklorokin yıllardır RA tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bu ilaçlar ile RA hastalarında diğer DMARD ilaçlarına göre hafif etkili olarak kabul edilmektedir. İlimli hastalıkta bazen monoterapi olarak kullanılabilir. Ancak genellikle diğer DMARD'larla kombine olarak kullanılır. Radyografik ilerlemeyi azalttığı gösterilememiştir. Klorokin toksisitesi daha yüksektir. Oral alınır, standart dozu hidroksiklorokin 400 mg/gündür (<6.5 mg/kg/gün) bölünmüş 2 dozda alınır (200 mg tablet) ve %75 absorbe edilir. Bulantı, ishal, deride rash, depigmentasyon, kulak çınlaması, baş ağrısı, myopati ve görme alanı daralması başlıca yan etkileridir. Ancak yan etkileri göreceli olarak çok ciddi değildir. Görme alanı daralması nedeniyle tedavis sırasında altı ayda bir görme alanı kontrolü yapılmalıdır.<sup>88,89</sup> Erken dönemde, hafif hastalık durumunda ve kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır.<sup>90</sup>

**Sulfasalazin:** İlk olarak inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Daha çok erken dönemde ve hafif-orta şiddetli hastalıkta kullanılmaktadır. Nötrofillerde kemotaksisi, süperoksit yapımını ve degranülasyonu

azaltır, doğal öldürücü hücreleri inhibe eder, monosit ve makrofajlarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  yapımını inhibe eder. T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve IL-2 yapımını baskılar, B hücrelerden antikor yapımını inhibe eder, fibroblast yapımını inhibe eder. Genellikle 500 mg/gün ile başlanıp 2000 mg/gün dozuna kadar çıkılır. Yapısal hasarı azalttığı ileri sürülmüştür.<sup>79,90</sup> Genellikle iyi tolere edilir. GİS yakınmaları, cilt döküntüleri, kemik iliğinde süpresyon yapması, alerjik reaksiyonlar ve spermatogenezisi inhibe etme başlıca yan etkileri olarak sayılabilir.<sup>79,90</sup> Ayrıca hastalar hepatik yan etki açısından takip edilmelidir. Nötrofillerde kemotaksisi, süperoksit yapımını ve degranülasyonu azaltır, doğal öldürücü hücreleri inhibe eder, monosit ve makrofajlarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  yapımını inhibe eder. T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve IL-2 yapımını baskılar, B hücrelerden antikor yapımını inhibe eder, fibroblast yapımını inhibe eder.

**Diğer İlaçlar:** Azatiopürin ve D-penisilamin az sıklıkta kullanılan ilaçlardır. Altın tuzlarının da kullanımı yeni ve daha etkili ilaçların çıkması ve yan etki profillerinin yüksek olması nedeni bırakılmıştır. Siklosporin kullanılan diğer bir ajandır. Aktive T hücrelerinin proliferasyonu ve IL-2 üretimini inhibe ederek etki gösterir. RA'da semptomları ve yapısal hasarı azalttığı gösterilmiştir.<sup>84</sup> Minosiklin ve doksisisiklin de etkili bulunmu ancak RA tedavisi için onay almamışlardır.

**BİYOLOJİK TEDAVİLER:** RA patogenezinde anahtar rolleri olan sitokinlere karşı geliştirilen ilaçlardır. TNF, IL-1 hedef olarak seçilen sitokinlerin başlıcalarıdır.

**TNF- $\alpha$ 'yı Bloke Edici Ajanlar:** Anti TNF tedavi, RA'nın patogenezinin daha iyi anlaşılmasının ardından dirençli ve kötü prognoz özelliklerine sahip hastalarda kullanılmaktadır. İnfliksımab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab pegol RA tedavisi için FDA tarafından onay almış ilaçlardır. RA tedavisinde yeterince süre ve yeterli dozda MTX tedavisine dirençli hastalar için kullanılması önerilir.<sup>76</sup>

Bir TNF inhibitörünün MTX ile kombinasyonunun radyolojik progresyonu geriletmede en etkili tedavilerden olduğu bulunmuştur.<sup>84</sup>

Enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, oto-immün fenomen, malignite, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar ve hematolojik

sorunlar anti-TNF ilaç kullanımıyla birlikte oluşan aşlıca yan etkiler olarak sayılabilir.<sup>76</sup> Şiddetli enfeksiyonların özellikle önerilen dozlardan yüksek doz kullanılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>92</sup> Anti-TNF kullanımında özellikle latent tüberküloz reaktivasyonunda artmış risk bulunmaktadır. Bu yüzden tedaviye başlamadan önce hastanın daha önceden tüberküloz maruziyeti sorgulaması ve deri testi yapılması ve gerektiğinde tüberküloz profilaksisi verilmesi önemlidir. Anti-TNF ajanların birbirlerine üstünlükleri bulunamamıştır. İlaç seçiminde hastanın tercih ettiği infüzyon şekli de önemlidir.<sup>86,79</sup>

**İnfliksımab**, bir şimerik IgG1 anti TNF $\alpha$  antikordur ve intravenöz kullanılır (0., 2. ve 6. haftalarda ve ardından 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda). Ortalama yarı ömrü 8-9,5 gündür. En az 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.<sup>93</sup> Solubl ve membrana bağlı TNF $\alpha$ 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF $\alpha$  reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder.<sup>94</sup> Diğer ajanlardan farklı olarak TNF eksprese eden hücrelere sitotoksiktir. İnfliksımab kullanımında, ilaç etkisini inhibe eden ve infüzyon reaksiyonlarına zemin hazırlayan nötralizan antikor gelişimi görülebilir. Bunu engellemek için MTX ile kullanımı önerilir.

**Etanercept**, solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteinidir ve (50 mg/gün haftada bir) subkutan uygulanır.<sup>93</sup> TNF $\alpha$ 'ya bağlanarak TNF $\alpha$ 'nın reseptörüyle etkileşimini önler. Etanercept diğer ajanlardan farklı olarak TNF $\beta$ 'ya (lenfotoksin) da bağlanır. Ortalama yarı ömrü 102 saattir.

**Adalimumab**, rekombinant humanize monoklonal antiTNF $\alpha$  antikordur ve subkutan uygulanır(40 mg/gün 2 haftada bir).<sup>93</sup> İnsan TNF $\alpha$ 'ya yüksek affinite ile bağlanır ve sitokinin reseptörlerine bağlanmasını durdurur. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir.

**Golimumab**, hem solübl hem de transmembranöz TNF- $\alpha$ 'yı inhibe eden yeni bir anti-TNF- $\alpha$  antikordur. Golimumabın TNF- $\alpha$ 'ya affinitesi diğer anti-TNF- $\alpha$  ajanlarına göre daha yüksektir. Klinik çalışmalarda etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi diğer TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile kıyaslanabilir bulunmuştur.<sup>94</sup> 50mg/ay dozunda subkutan olarak kullanılır.

**Sertolizumab Pegol:** Sertolizumab pegol tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorumun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması

ile elde edilmiştir. Diğer monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorlarından farklı olarak IgG1 Fc parçası içermemektedir. Diğer anti-TNF- $\alpha$  ajanlardan olası üstünlüğü daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması, uygulama sıklığının az olması ve daha az nötralizan antikor üretimidir. Yan etki profili ve etkinlik olarak diğer anti-TNF- $\alpha$  ajanlarla benzerdir.<sup>95</sup>

**Abatacept:** Bir rekombinan füzyon proteindir. RA patogeneğinde T hücre aktivasyonu için antijen sunan hücre tarafından antijenin sunulması ve CD80 veya CD86 aracılığıyla kostimülasyon gereklidir. Bu iki molekül T hücresi üzerindeki CD28'e bağlanır. CTLA4, T hücresi üzerinde aktivasyon sonrasında eksprese edilen ve T hücresi downregülasyonuna aracılık eden moleküldür.<sup>96</sup> Abatacept, CTLA4'ün extra-sellüler bölgesinden ve Ig G1'in Fc parçasından oluşan, kompleman aktivasyonunu önlemek için geliştirilen rekombinant insan proteindir. Daha önceden anti-TNF $\alpha$  ajanlara yetersiz yanıt gösteren RA hastalarında kullanılırken, 2013 EULAR güncellemesinde konvansiyonel DMARD tedavisine yanıtızsız hastalarda anti-TNF kullanımına bağlı olmaksızın kullanılabileceği belirtilmiştir. 10 mg/kg aylık dozlarda iv veya haftalık 125 mg subkutan olarak kullanılabilir.

**Ritüksimab:** Lenfoma tedavisinde uzun süredir kullanılan anti-CD20 monoklonal antikorudur. B hücre deplesyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksisite, antikor aracılı hücrel sitotoksisite ve apoptozis üzerinde etkisini gösterir.

Ritüksimab 300-1400 mg/m<sup>2</sup> doz aralığında, iki hafta ara ile iki infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Klinik cevap 3 aya kadar gecikebilmektedir. Hastalık aktivite ölçümlerinde yükselme olursa tekrar dozu gerekebilir.<sup>76</sup> Yan etki profilinin genellikle iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>84</sup>

**Anakinra:** Rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Birçok kontrollü çalışmada MTX ile kombine ya da yalnız başına kullanımının plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir ancak etkinliği anti-TNF tedavisinden daha az bulunmuştur. Günlük 100 mg subkutan şeklinde kullanılır. Tedaviye dirençli bazı hastalar ve kalp yetmezliği ve demyelinizan hastalık gibi kontrendikasyonu olan hastalarda alternatif olabilir.<sup>75,84</sup> İnjesiyon yerinde cilt irritasyonu, infeksiyon riskinde artış ve lökopeni gibi yan etkileri vardır.<sup>97</sup>

**Tocilizumab:** IL-6 reseptör antikorunu olan tocilizumab monoterapi olarak veya MTX ile kombine olarak kullanılabilir. DMARD yanıtızsız hastalarda yapısal



hasarı azaltığı gösterilmiştir.<sup>98</sup>

**Tofacitinib:** Tofacitinib oral yolla kullanılan immunmodulator ve hastalık modifiye edici ajanlardan birisidir. Bu ilaç Janus kinaz (JAK) enzimini bloke ederek etkisini gösterir. JAK enzimlerinin yer aldığı hücre içi yollar immün hücre aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve sitokin sinyalizasyonunda önemli rol oynarlar. Bunun sonucunda İL-2,-4,-7,-9,-15 ve -21 aracılı sinyalizasyonu engeller. Ülkemizde RA'da yeni onay almıştır ve 2x5mg/ gün oral olarak kullanılır. En sık yan etkiler ÜSZE, baş ağrısı ve ishaldir. Biyolojik tedaviye yanıtız hastalarda tek başına veya konvansiyonel DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.<sup>77</sup>

### **2.10.2. Non Farmakolojik Tedavi**

RA'nın tedavisine yardımcı birçok fizik tedavi yöntemi kullanılabilir. Ağrıyı azaltmak amacıyla sıcak, soğuk, elektroterapi gibi uygulamalar kullanılabilir. Eklem inflamasyonunu artırmadan kas kuvveti ve eklem hareketliliğini korumaya yönelik egzersizler de tedavi programının önemli bir parçasıdır. Çeşitli ortotik ve yardımcı cihazlar, deformateli eklemleri destekleyerek ve düzelterek ağrıyı azaltma ve fonksiyonları iyileştirmeye katkıda bulunabilmektedir.<sup>37,99,100</sup> Hastalar hastalıkları hakkında eğitilmelidir. Düzgün postürün korunması da göz ardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre planlanmalıdır.<sup>94</sup>

Gerekli durumlarda eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemlere başvurulabilir. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır.

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi**

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine Ekim 2014 ve Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve ACR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 46 hasta alındı. Yaş, cinsiyet ve BMI açısından RA tanılı hastalarla benzer demografik özellikleri olan 36 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubu 18-65 yaş arasındaydı. Çalışmaya katılan olgular çalışma öncesinde çalışmanın konusu ve amacı ve yapılacaklar hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildikten sonra katılım onayı alındı. Çalışma başlangıcında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

#### **3.2. Klinik özelliklerin değerlendirilmesi**

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilogram cinsinden kilosu, santimetre cinsinden boyu, BMI, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, hassas-şiş eklem sayısı ve doktor ve hasta global değerlendirmeleri hesaplandı. İlaç kullanım durumu sigara içme durumu kaydedildi. ESR Westergren metodu(mm/h) ile ve CRP nefelometri(mg/dl) ile değerlendirildi. RF titresi de nefelometrik immünoassay metodu(IU/ml) ile ölçüldü. Anti-CCP antikör titreleri üreticinin önerilerine(U/ml) göre ELISA assay(Orgentec, Mainz, Germany) ile ölçüldü. Demografik ve klinik bilgiler hasta anamnezi, fizik muayene ve hasta anketlerinden elde edildi. RA hastalarının hastalık aktiviteleri DAS 28(ESH) kullanılarak yapıldı. DAS 28 skorlamasında kullanılan 28 periferik eklem ( her 2 omuz, her 2 dirsek, her 2 el bileği, her 2 el MKF ve PIF eklemleri, her 2 diz eklemi), kas iskelet sistemi muayenesi dahilinde yapılarak eklemlerdeki şişlik, efüzyon, ısı artışı, hassasiyet varlığı, şekil bozuklukları ve deformiteler not edildi. DAS28 skoruna dahil edilmeyen her 2 ayak bileği ve ayak eklemleri de şişlik ve hassasiyet açısından muayene edildi ve patolojik bulgular kaydedildi

#### **3.3. Dışlama kriterleri**

Biyolojik ajan tedavisi alanlar, KAH, DM, Böbrek hastalığı ve malignitesi

olan hastalar, hamile veya emziren hastalar, enfeksiyöz veya endokrin kökenli artropatili hastalar ve sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.4. Biyokimyasal analiz**

Kan örnekleri alındıktan hemen sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra serum analiz edilene kadar -80 C°'de saklanmak üzere Eppendorf tüpüne alındı. GDF-15 düzeyleri ELISA(pg/ml) ile ölçüldü.

#### **3.5. Fonksiyonel yetersizlik, radyolojik skor ve yaşam kalitesi**

Hastalarda yaşam kalitesi ölçümünde RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life), fonksiyonel durumun belirlenmesinde ise HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) kullanıldı. RAQoL, RA'lı hastalar için geliştirilmiş hastalığa spesifik bir ölçek olup yaşam kalitesini çok boyutlu olarak değerlendirir. Evet/Hayır şeklinde cevaplanmak üzere hazırlanmış 30 sorudan oluşur. Skorlar 0-30 arasında değişmekte olup yüksek skor düşük yaşam kalitesini gösterir. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. Total skor 20'ye bölünerek sonuç elde edilir. Yüksek skor düşük fonksiyonelliği gösterir.

Bütün RA hastalarının her iki el ve ayak grafileri çekilerek iki farklı uzman tarafından Larsen skoruna göre eklem hasarının değerlendirilmesi yapıldı. İkisinin ortalaması alındı. Larsen skorlamasında kullanılan her 2 el bileğinde 8 bölge, her 2 elde 16 bölge (2-5. MKF, 2-5. PIF), her 2 ayakta 8 bölge (2-5 MTF) incelenerek grade 0-5 arasında derecelendirilir.

Ateroskleroz değerlendirilmesi uzman bir kardiyolog tarafından ekokardiyografi ile CIMT ve FMD metodları kullanılarak yapıldı.

CIMT ölçümü yüksek çözünürlüklü B-mode ultrason cihazı(Vivid S6, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) kullanılarak , uzman bir kardiyolog tarafından bifürkasyondan 1 cm uzaklıktan sağ ve sol karotis arterlerinin arka duvarlarının kalınlığı ölçülerek hesaplandı. Sağ ve sol CIMT ortalaması alındı.

Hastaların endotelial fonksiyon ve akım aracılı, endotel bağımlı vazodilatasyonu, non-dominant elin brakial arterinden ultrasonografi ile FMD

ölçülerek kaydedildi.

### **3.6. İstatistiksel analiz**

Her iki grup için verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolgorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise numara ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler içindeki farklılıkları belirlemek için Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında sürekli değişkenler açısından istatistiksel fark independent samples t-test kullanılarak değerlendirildi. Farklı sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, değişkenlerin dağılımlarına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hastalık aktivitesi ile ilişkisi açısından GDF-15 için cut-off, sensitive ve spesifite değerleri ROC analizi ile hesaplandı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel analizler SPSS Windows sürüm 21.0 kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Toplam 46 RA tanılı hasta ve 36 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir. RA tanılı hastaların 34'ü (%73.9) kadın, 12'si (%26.1) erkekti. Kontrol grubunun ise 19'u (%52.8) kadın, 17'si (47.2%) erkekti. RA hasta grubunun yaş ortalaması 44.21±8.40, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41,44±10,79 olarak hesaplandı. RA grubunun BMI ortalaması 27.83; kontrol grubunun BMI ortalaması 25.97 bulundu. İki grup arasında cinsiyet, ortalama yaş, vücut ağırlığı ve ortalama BMİ açısından anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ). (Tablo 3)

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

	<b>RA</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P Değeri</b>
Yas Ortalama±SS	44,21±8,40	41,44±10,79	0,173
(Min-Max)	(20-63)	(21-64)	
Cinsiyet n(%)			0,065
Kadın	34(73,9)	19(52,8)	
Erkek	12(26,1)	17(47,2)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27,83	25,97	0,058

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

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının hastalık süresi ortalaması 88,32 ay, ortalama sabah tutukluğu süresi 27,39 dk olarak saptandı. RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlamaları

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Hastalık süresi(ay)	1,00	420	88,32	139,41
Sabah tutukluğu süresi(dk)	,00	120,00	27,39	45,07
Hassas eklem	,00	20,00	3,00	4,37
Şiş eklem	,00	8,00	,56	1,40
DAS28	,99	5,85	2,8	1,22
ESR(mm/h)	2,00	55,00	15,36	12,17
WBC( $10^3$ /micL)	5,40	16,90	8,73	2,45
PLT( $10^3$ /micL)	148,00	676,00	291,52	95,46
HTC (%)	32,40	52,10	41,46	4,70
CRP(mg/dl)	,09	19,20	1,33	3,02
Anti-CCP(IU/ml)	,00	3127,00	175,30	613,19
RF(IU/ml)	,00	2970,00	132,75	456,85
RaQoL	,00	28,00	16,60	7,60
HAQ	,00	2,10	,82	,482
Larsen skoru	0	118	15,96	21,41
CIMT(mm)	,15	,87	,59	,21
FMDbazal(mm)	2,69	4,23	3,49	,50
FMDiskemisonrası(mm)	2,69	4,42	3,84	,49
GDF-15(pg/ml)	175,71	4409,67	1258,39	949,66

*RA; Romatoid Artrit ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, WBC; white blood cell, HCT; hematocrit, DAS; disease activation score, PLT: Platelet, VAS; visual analog score, RaQoL: RA Quality of Life, RF: Romatoid Faktör, HAQ: Health Assesment Quastionnaire CIMT: Carotid İntima Media Thickness, FMD: Flow Mediated Dilatation*

İki hasta dışındaki 44 RA hastası NSAİD, DMARD (metotreksat, hidroklorokin, salazopirin) ve kortikosteroid ilaçlarından en az birini kullanmaktaydı. Kortikosteroid kullanımında ortalama doz 5,8 mg(metilprednizolon ve eşdeğeri) saptandı. (tablo 5)

**Tablo 5:** RA hastalarında ilaç kullanım oranları

İlaç kullanımı	n (%)
NSAID	30 (65%)
Metotreksat	32 (69%)
Sulfasalazin	5 (10%)
Leflunomid	8 (17%)
Hidroksiklorokin	15 (33%)
Kortikosteroid	27 (59%)
İlaç kullanmayan	2 (0.4%)

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarında kontrol grubuna göre GDF-15 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptandı(p=0,024). (Tablo 6)

**Tablo 6:** Gruplar arasındaki GDF-15 ortalama düzeyi

GRUP	N	GDF-15±SS
RA	46	1465.92±902.05
KONTROL	36	993.23 ± 955.01

P=0,024

Çalışmaya dahil edilen 46 RA hastasının hastalık aktiviteleri DAS28 değerlerine göre iki gruba ayrıldı. (DAS28<2,6; non-aktif, DAS28>2,6; aktif). 26(%65) hasta aktif grupta iken, 20(%35) hasta non-aktif gruptaydı. Aktif grupta GDF-15 değerleri non-aktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı(tablo 7).

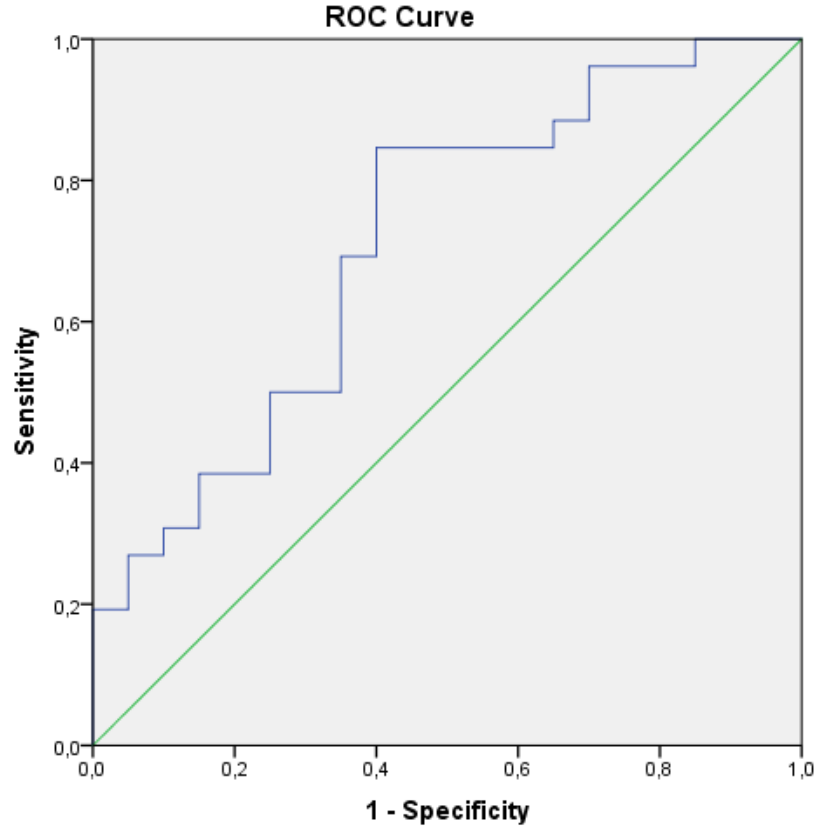
**Tablo 7:** Aktif ve Non-aktif grupta hastalık parametrelerinin karşılaştırılması

<b>Parametre</b>	<b>Non-aktif grup(n=20)</b>	<b>Aktif grup(n=26)</b>	<b>p</b>
GDF-15(pg/ml)	1069.88 ± 853.59	1749.79 ± 847.43	0.013
ESR(mm/h)	8.50 ± 5.77	20.61 ± 13.24	<0.001
CRP(mg/dl)	0.55 ± 0.44	1.93 ± 3.93	0.012
WBC(10 <sup>3</sup> /micL)	8.76 ± 2.63	8.72 ± 2.36	0.951
RF(IU/ml)	172.13 ± 661.38	102.45 ± 201.62	0.654
Anti-CCP(IU/ml)	191.33 ± 694.14	162.96 ± 572.82	0.882



ROC analizinde GDF-15 için eğri altında kalan alan 0,712 olarak saptandı. Cut-off değeri 1020,21 olarak hesaplandı. Bu değerde sensitivite %84, spesifite %60 olarak tespit edildi(Şekil 2).

**Şekil 2:** DAS28 ile ölçülen RA hastalık aktivitesi açısından GDF-15 değerleri için ROC eğrisi



Korelasyon analizlerinde GDF-15 düzeyi ile hassas eklem sayısı, ESH, CIMT ve DAS28 arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak GDF-15 düzeyi ile ortalama yaş, BMİ, hastalık süresi, CRP, WBC, RF, anti-CCP, RAQoL, HAQ, sabah tutukluğu süresi, şiş eklem, Larsen skoru ve FMD değerleri ile anlamlı korelasyon saptanmadı(Tablo 8).

**Tablo 8:** RA hastalarında GDF-15 düzeyi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik skorlama parametreleri arasındaki ilişki

	<b>r</b>	<b>p</b>
RaQol	0,097	0,522
HAQ	0,118	0,436
RF	-0,094	0,534
AntiCCP	-0,039	0,795
Hassas eklem	0,322	0,029
Şiş eklem	0,083	0,585
ESH	0,333	0,024
CRP	0,127	0,400
DAS28	0,407	0,005
WBC	-0,047	0,755
PLT	0,123	0,416
HTC	-0,039	0,797
Larsen skoru	0,128	0,396
Hastalık süresi	0,127	0,399
Sabah tutukluğu süresi	0,270	0,070
Yaş	0,207	0,167
Kilo	0,116	0,444
BMI	0,203	0,177
CIMT	0,543	<0,05
FMD(bazal)	0,401	0,089
FMD(iskemisonrası)	0,264	0,275

*RA; Romatoid Artrit ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, WBC; white blood cell, HTC; hematocrit, DAS; disease activite skore VAS; visual analog score, RaQoL: RA Quality of Life, RF; Romatoid Faktör, HAQ: Health Assesment Quastionnaire CIMT: Carotid İntima Media Thickness, FMD: Flow Mediated Dilatation*

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RA, sistemik, otoimmün, simetrik olarak eklemlerde artrit yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi edilmezse eklemlerde hasar, şekil bozukluğu ve sakatlığa neden olur. RA sadece eklem tutulumu ile seyretmeyip akciğer, kalp, cilt, göz gibi organ tutulumları da görülebilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar RA'da tedaviye erken başlamanın hastalığa bağlı yapısal hasar oluşmasını azalttığını ve engellediğini göstermiştir. Bu nedenle tanı konulduktan sonra tedaviye erken bir şekilde başlanmalıdır.

RA'da sinovial sıvıyı infiltre eden otoreaktif TH1 hücrelerinin aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar. Aktive olmuş T hücreleri, lenfokinler salgılayarak, lökosit ve makrofajların da eklem gelmeleri ile inflamasyonu başlatırlar ve yapısal hasara neden olurlar. Proinflamatuvar sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  RA'nın patogeneğinde anahtar rol oynarlar. Her ikisi de sinoviyal makrofajlardan salınır ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu, endotelde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kollajen yapımını uyarır. IL-1'in kontrol ettiği proinflamatuvar sitokinlerin RA'lı sinoviyumda arttığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler kemik ve kıkırdakta hasar oluşmasına neden olurlar. Makrofajlar ve fibroblastlar, romatoid sinoviyumdaki sitokinlerin esas kaynağıdır. Bu hücreler; IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-32, TNF-alfa, GM-CSF ve çeşitli kemokinleri salgırlar. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etki ile sinoviyumda inflamasyonu artırır. İntimal bölgede bulunan makrofaj ve fibroblastlar, salgıladıkları mediyatörlerle komşu hücreleri de etkilerler.

Sinoviyal intimadaki makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan TGF- $\beta$ 'nın tamir mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>101</sup> TGF- $\beta$  ailesinin bir üyesi olan GDF-15 RA'ya benzer kronik inflamasyon yolları ile ilişkili bulunmuştur.<sup>102</sup> Ateroskleroz ve bazı maligniteler ile yakın ilişkili bulunmuştur.

GDF-15'in direkt olarak RA ve diğer romatolojik hastalıklardaki düzeylerini ve klinik seyir ile ilişkisini değerlendiren az çalışma vardır. Gonzalo-Gil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA hastalarının sinoviyumlarındaki TGF- $\beta$  düzeyi ile osteoartrit hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sinoviyumlarındaki TGF- $\beta$  düzeyleri araştırılmış. Ayrıca farelerde artrit oluşturup TGF- $\beta$  antagonisti verilerek

artrit gerileyip gerilemediği araştırılmış. Sonuçta romatoid sinovyumda TGF-β yüksek bulunmuş ancak TGF-β blokajının deneysel artrit seyrini değiştirmede bulunmuştur.<sup>105</sup>

Lambrecht ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDF-15'in SSc(sistemik skleroz)'un patogeneziindeki rolü araştırılmış. Çalışmaya 119 SSc hastası alınmış. Ayrıca GDF-15'in fibrozis gelişmesindeki rolünü in-vivo olarak araştırmak için fareler kullanılmış. Sonuçta GDF-15'in hastalığın ve özellikle akciğer olmak üzere organ tutulumunun ciddiyeti ve fibrozis gelişimi ile doğru orantılı olduğu, ancak fibrozis gelişimi için mecburi olmadığı bulunmuştur.<sup>106</sup>

Meadow ve arkadaşlarının SSc'ye bağlı pulmoner hipertansiyonda GDF-15 düzeylerini araştırmak için yaptıkları çalışmaya pulmoner hipertansiyonu olan 30 SSc, pulmoner hipertansiyonu olmayan 24 SSc hastası, kontrol olarak da idiopatik pulmoner hipertansiyonu olan 44 ve herhangi bir hastalığı olmayan 13 hasta alınmış. SSc'ye bağlı pulmoner hipertansiyonda GDF-15 düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>70</sup>

Amaya-Amaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDF-15'in H6D allelinin RA hastası Latin Amerikalı bir popülasyonda kardiyovasküler risk ile ilişkisi araştırılmış. Çalışmaya 310 hasta ve 228 kontrol alınmış. Kardiyovasküler risk araştırmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi CIMT ölçümü de yapılmış. Bizim çalışmamızdan farklı olarak sonuçta kardiyovasküler riskte bir artma saptanmamıştır.<sup>104</sup>

Rohatgi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDF-15'in aterosklerozdaki rolü araştırılmış. Çalışmaya 3219 hasta alınmış. Sonuçta GDF-15'in bağımsız olarak subklinik ateroskleroz ve ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>125</sup>

Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDF-15'in akut miyokard enfarktüsülü hastalarda prognostik değeri araştırılmış. Çalışmaya 1142 hasta alınmış. Sonuçta GDF-15 akut miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda kardiyak hastalık ve ölüm açısından prognozu belirlemede önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir.<sup>124</sup>

Bu çalışmada RA hastalarında GDF-15 seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Ayrıca GDF-15 seviyelerinin ESH, DAS28 skoru ve hassas eklem sayısı ile ilişkili olduğu bulundu. Ek olarak aktif olarak değerlendirilen hastalarda GDF-15 seviyeleri non-aktif hastalara göre anlamlı

olarak daha yüksek bulundu. Aktif ve non-aktif hasta açısından GDF-15 seviyesi için cut-off değeri 1020,21 alındığında sensitivite %84, spesifite %60 saptandı. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma DAS28 skoru ile ölçülen RA hastalık aktivitesi ile GDF-15 seviyelerinin ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. GDF-15 seviyelerinin RA hastalık aktivitesi ve parametreleri ile olan bu ilişkisi, RA hastalarının sinovyumlarında yüksek bulunan makrofaj ve sitokin seviyeleri ile açıklanabilir. GDF-15 seviyelerinin yüksekliği romatoid sinovyumdaki inflamatuvar sürecin artmasına neden olabilir. GDF-15 ekspresyonu romatoid sinovyumda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile artmaktadır.<sup>126</sup> RA patogenezinde aktivatör protein 1/NF-kappa beta ve p53 yolakları gibi sinyal yolakları da aktive olmaktadır. p53 yolağının aktive olması kronik RA gelişmesi ile ilişkilidir.<sup>103,127,128</sup> Ek olarak p53 aktivasyonu IL-6 supresyonu yolu ile serum CRP seviyelerinin düşmesine neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>129</sup> Bu sonuçlarla uyumlu olarak, bu çalışmada, yüksek ESH ve DAS28 skorlarının RA hastalarındaki yüksek GDF-15 seviyeleri ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak GDF-15 ile CRP arasında anlamlı ilişkili saptanamadı. Ayrıca bu sonuçlar GDF-15'in romatoid sinovitin progresyonunda diğer sitokinlerden bağımsız olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada GDF-15 seviyeleri Larsen skoru ile değerlendirilen eklem erozyonları ile ilişkili bulunmadı. Romatolojik hastalıklarla GDF-15 ilişkisini araştıran az miktarda çalışma yapılmıştır.<sup>103,130</sup> RA hastalarında GDF-15 düzeylerini araştıran çalışmalar, GDF-15'in RA patogenezinde rolü olabileceğini göstermiştir. 2007 yılında Brown ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RA'da GDF-15 değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 91 hasta alınmış, 83 tanesinden kan alınmış, 8 tanesinden ise sinoviyal biyopsi alınmış. 83 hastanın 22'sine ağır olarak değerlendirilerek HSCT(hemaopoetik stem cell transplantation) uygulanmış, kalan 61 hasta ise medikal tedavi almış. 260 kontrol hastası alınmış. GDF-15 seviyeleri RA hastalarında daha yüksek ve hastalığın yapısal hasar derecesi ile korele bulunmuş. RA hastalarının sinovyumlarında GDF-15 saptanmış ve GDF-15'in allelik varyasyonu erken eroziv ve tedaviye yanıtız kronik RA ile ilişkili bulunmuştur. Erken eroziv ve tedaviye yanıtız vakaların sinovyal biyopsisinde artmış lokal GDF-15 salgılanması RA patogenezinde rol aldığını güçlü bir şekilde

düşündürmektedir.<sup>103</sup> RA patogenezinde GDF-15'in rolü hala tartışmalıdır ve romatoid sinovyum üzerinde yapılan farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmıştır. GDF-15'in etkileri sadece proinflamatuvar özellikli değil ayrıca immünoşüpresif etki de göstermektedir.<sup>131,132</sup> GDF-15'in ana fonksiyonu tam olarak bilinmese de, makrofaj aktivasyonu ile GDF-15 arasındaki ilişki, GDF-15'in makrofaj aktivasyonunun otokrin bir düzenleyicisi olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan, rekombinan GDF-15 proteininin lipopolisakkarit bağımlı TNF- $\alpha$  üretimini inhibe etmesi, makrofaj aktivasyonunun inhibisyonunda GDF-15'in rolü olabileceğini göstermektedir.<sup>111</sup> Ayrıca GDF-15'in inflamasyon bölgesine lökosit migrasyonunu azaltması anti-inflamatuar etkili olabileceğini göstermektedir.<sup>133</sup> Romatoid sinovyum eklem hasarını artıran birçok proinflamatuvar sitokin içermektedir. Eklem tamir mekanizmasının sinovyum ve subsinoviyal makrofajlardan salgılanan TGF- $\beta$  aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. TGF- $\beta$  ailesinin bir üyesi olan GDF-15, RA'daki kronik inflamatuvar yolaklarla ilişkili bulunmuştur.<sup>103,111</sup> Sonuç olarak Larsen skoru ile GDF-15 seviyeleri arasında bulduğumuz anlamlı olmayan ilişki, GDF-15'in romatoid inflamasyon üzerindeki çeşitli ve çelişkili etkileri ve çalışmamızdaki RA hastalarının göreceli olarak daha az agresif hastalığa sahip olmalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda serum GDF- düzeylerinin CIMT ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Bu sonuç, GDF-15'in artmış seviyelerinin endotelial aktivasyon ve vasküler inflamasyon sonucu ateroskleroz gelişimini etkileyebileceğini öne süren verilerle uyumludur.<sup>134</sup> Ateroskleroz arter duvarında meydana gelen, inflamatuvar hücreler ve yağ hücreleri, ekstrasellüler matriks ve fibröz dokunun birikmesi ile oluşan kronik bir inflamasyondur. Yapılan çalışmalar yüksek GDF-15 seviyelerinin endotelial aktivasyon ve vasküler inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan yolaklarla ilişkili olduğunu, ayrıca aterosklerotik damar duvarında upregüle olduğunu ve deneysel kalp krizi modellerinde infarkt büyüklüğü ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaridler ile stimülasyonu sonucu GDF-15 ekspresyonu artmıştır.<sup>126,135,136</sup> GDF-15'in immünreaktivitesinin aterosklerotik karotid arter makrofajlarında ve oksitlenmiş düşük ağırlıklı lipoproteinlerle beraber lokalize olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca makrofaj apoptozisinin indüksiyonunun da artmış GDF-15 ekspresyonu ile korele olduğu

bulunmuştur.<sup>136,137</sup> Ek olarak GDF-15 düşüklüğü fare modellerinde ateroskleroz gelişiminde belirgin bir düşüş sağlamıştır.<sup>138</sup> Çalışmamızın sonuçları GDF-15'in kardiyovasküler hastalıkların özellikle de aterosklerozun önemli bir göstergesi olabileceğini öne süren görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmanın bir kısıtlılığı kesitsel olmasıdır. Hasta ve kontrol gruplarının çok geniş olmaması diğer bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Makrofajların RA'nın patogenezi ve yapısal hasarda önemli bir rol oynaması, GDF-15'in de makrofajlar tarafından salgılanan bir mediatör olması ve yapılan çalışmalar GDF-15'in RA patogenezi, hastalık aktivitesi ve kardiyak prognozla yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. RA'nın klinik bulguları ile GDF-15 düzeyleri arasındaki ilişkiyi kesin olarak saptayabilmek için daha geniş hasta grubu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

- 1) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27(2):269-81.
- 2) Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:557-560
- 3) Rolleston H, Bart C. Rheumatoid Arthritis; Its Causation and Treatment. *Can Med Assoc J*. 1925;15(9): 889–896
- 4) Silman AJ, Pearson EJ. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(suppl 3):S265-S272.
- 5) Hirsch R, Lin JP, Scott WW, Loralie DMA, Pillemer SRP, Kastner DL et al. Rheumatoid arthritis in the Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1998;41(8);1464-1469
- 6) Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13:899.
- 7) Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:903.
- 8) Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet* 2001; 68:927.
- 9) Bowes, J., and A. Barton. "Recent advances in the genetics of RA susceptibility." *Rheumatology* 47.4 (2008): 399-402.
- 10) Lopez-Arbesu, R., et al. "MHC class I chain-related gene B (MICB) is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Rheumatology* 46.3 (2007): 426-430.
- 11) McDermott, Michael, et al. "The role of T cell receptor  $\beta$  chain genes in susceptibility to rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 38.1 (1995): 91-95.
- 12) Johansson, Martin, et al. "PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of



rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease." *Arthritis Research and Therapy* 8.1 (2006): R19.

13) Edwards, Christopher J. "Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 35.8 (2008): 1477-1479.

14) Van Der Heijden, Ineke M., et al. "Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides." *Arthritis & Rheumatism* 43.3 (2000): 593-598.

15) Vahtovuo, Jussi, et al. "Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 35.8 (2008): 1500-1505.

16) Caliskan, R., et al. "The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection." *Rheumatology international* 26.1 (2005): 7-11.

17) Firestein, Gary S. "Evolving concepts of rheumatoid arthritis." *Nature* 423.6937 (2003): 356-361.

18) Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 979-992, 1997.

19) Ollier W. Rheumatoid arthritis and ebstein-barr virus: a case of living with the enemy *Ann Rheum Dis* 2000; 59:497-499.

20) Spector, T. D., et al. "Low free testosterone levels in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 47.1 (1988): 65-68.

21) Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1446.

22) Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gokce-Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Guneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2000; 1549-1576.

23) Tetlow, L. C., et al. "Differential expression of gelatinase B (MMP-9) and stromelysin-1 (MMP-3) by rheumatoid synovial cells in vitro and in vivo." *Rheumatology international* 13.2 (1993): 53-59.

- 24) Sato, Kojiro. "Th17 cells and rheumatoid arthritis—From the standpoint of osteoclast differentiation—." *Allergology International* 57.2 (2008): 109-114.
- 25) Okamoto, Hiroshi, et al. "Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors." *FEBS journal* 275.18 (2008): 4463-4470.
- 26) Vervoordeldonk, Margriet JBM, and Paul P. Tak. "Cytokines in rheumatoid arthritis." *Current rheumatology reports* 4.3 (2002): 208-217.
- 27) Fournier, Catherine. "Where do T cells stand in rheumatoid arthritis?." *Joint Bone Spine* 72.6 (2005): 527-532.
- 28) Yang H, Rittner H, Weyand CM, Goronzy JJ. Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Investig Med* 1999; 47:236.
- 29) WIM B van der Berg. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillere's Clin Rheum* 13 (4): 577-597, 1999.
- 30) Abramson DB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology* 41: 972-980, 2002.
- 31) Hwang, Sue-Yun, et al. "IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB and PI3-kinase/Akt-dependent pathways." *Arthritis Res Ther* 6.2 (2004): R120-R128.
- 32) Ziolkowska, Maria, et al. "High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism." *The Journal of Immunology* 164.5 (2000): 2832-2838.
- 33) Low, J. M., and T. L. Moore. "A role for the complement system in rheumatoid arthritis." *Current pharmaceutical design* 11.5 (2005): 655-670.
- 34) Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831.
- 35) Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:41.

- 36) Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. Oxford Textbook of Rheumatology. Isenberg DA, ed, 1004-1019, 1998
- 37) Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.
- 38) Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol* 2004;31:422-425.
- 39) Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 40) Elliott JR, O'Dell J. Rheumatoid arthritis. In: West SG(ed).Rheumatology secrets. Hanley and Belfus, 2005.
- 41) Brasington RD Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis.In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinbaltt ME, Weisman MH, (eds).Rheumatology,Philadelphia, 5th ed. Mosby Elsevier, 2011.
- 42) Masi, Alfonse T. "Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis." *The American journal of medicine* 75.6 (1983): 16-26.
- 43) Grassi W ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*,1998; 27 (Suppl 1):S18-24.
- 44) Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:1927.
- 45) Luthra HS. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ(ed). *Arthritis and Allied Conditions*, 14th ed. Philedelphia:Lea and Febiger, 2001.
- 46) Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:206-11
- 47) Turesson, Carl, et al. "Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years." *Annals of the rheumatic diseases* 62.8 (2003): 722-727.
- 48) Puéchal, Xavier, et al. "Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 38.11 (1995): 1618-1629.

- 49) Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 781-792, 2003.
- 50) Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1071-1088, 1997.
- 51) Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 45:129.
- 52) Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001. p. 970-987
- 53) Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19:667.
- 54) Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984; 91:1253.
- 55) Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:808
- 56) Whisnant JK, Pelkey J. Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 1982; 41 Suppl 1:44.
- 57) Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:376.
- 58) Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:242.
- 59) Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007; 26:2089.

- 60) MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 757-763, 2003.
- 61) Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 833-841, 2003.
- 62) Lipsky PE. Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe 2000; 1928-1937.
- 63) Sayarlıoğlu M. Romatoid Artrit. Soy M(Çeviri ed.). Harrison Romatoloji. Nobel Tıp Kitabevi. 2007:85-104
- 64) Farrant Jm, O'Connr PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis Part 1: Synovitis. Skeletal Radiol 2007;36:269-79.
- 65) Ostergaard M, Szkudlarek M. İmaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging,ultrasonography, conventional radiography and comuted tomography, Best practice&research clinical rheumatology,2005;19:91-116.
- 66) Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis, Rheumatology. Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:763-771.
- 67) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62:2569.
- 68) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315.
- 69) Dougados M, Aletaha D ve van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2007;25(5 Suppl 46): S22-9.
- 70) Meadows, Christina A., et al. "Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension." CHEST Journal 139.5 (2011): 994-1002.
- 71) Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leauven MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and Physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. Br J Rheumatol 1992; 31:519-525.

- 72) Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.
- 73) Emery P, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheum* 11:13-26, 1997.
- 74) Quinn M A, Gren M, Emery p. Evaluation and management of early inflammatory polyarthritis. In: In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds).Rheumatology. 4. Edition. Mosby, 2008;82,P:867-74
- 75) Giles J T, Bathon J . Management of rheumatoid arthritis:synovitis. In: In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds).Rheumatology. 4. Edition. Mosby, 2008;82,P:867-95.
- 76) American College of Rheumatology Subcommitte on rheumatoid Arthritis Guidelines.Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
- 77) Smolen, Josef S., et al. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update." *Annals of the rheumatic diseases* (2013): annrheumdis-2013.
- 78) Gren MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:83-8.
- 79) Bingham S J, Qui M A, Emery P. Rheumatoid arthritis management. In: Isenberg DA, Madison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC.Oxford. Textbook of Reumatology,3rd edition, 2004 Oxford University Press.6.3.3,720-32
- 80) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585-91.
- 81) Laan RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 6-12.
- 82) Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27.

- 83) Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19:209.
- 84) Oliver AM, Clair EW ST. Rheumatoid arthritis.C, Treatment and assesment. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford L J, White PH, Primer on the Rheumatic diseases.13th edition. Springer, NY, 2008;Chapter 6,p:133-41.
- 85) Salliot, Carine, and Désirée van der Heijde. "Long term safety of Methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic literature research." *Annals of the rheumatic diseases* (2008).
- 86) Genovese MC. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris JR ED, Mc Innes IB, Ruddy S, Sergent JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th Edition. WB Saunders Company, Philedelphia,2009;67:1119-43.
- 87) Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 461-469.
- 88) O'Dell JR, Haire CE, Erickson 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.
- 89) O'Dell JR, Petersen K, Leff R, Palmer W, Schned E, Blakely K, Haire C, Fernandez A. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(2):213.
- 90) Genovese MC,Harris JR ED.(Çeviri:Sivrioğlu K). Romatoid Artritin Tedavisi. In: Firestein GS, Budd RC, Harris JR ED, Mc Innes IB, Ruddy S, Sergent JS. *Kelley Romatoloji.Çeviri editörü:Tansu Arası1.Güneş Kitabevi*. Ankara 2006;Bölüm 67.S:1079-100.
- 91) Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltni S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6):795. [PMID: 16396697]
- 92) Mola EM, Balsa A:Infectious Complications of Biologic Agents.*Rheum Dic Clin N Am* 2009;35:183-99.
- 93) Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006;355(7):704-12.

- 94) Singh, Jasvinder A., Shahrzad Noorbaloochi, and Gurkirpal Singh. "Golimumab for rheumatoid arthritis." *The Cochrane Library* (2010).
- 95) Keystone, Edward, et al. "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." *Arthritis & Rheumatism* 58.11 (2008): 3319-3329.
- 96) Smolen JS ve ark. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007;370(9602):1861-74.
- 97) Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72 (6):1037-1047.
- 98) Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:224-30
- 99) 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.
- 100) Harris ED Jr, Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 1001-1022, 2001.
- 101) Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27:1041-8.
- 102) Ulfgren AK, Lindblad S, Klareskog L, Andersson J, Andersson U. Detection of cytokine producing cells in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54: 654–61.
- 103) Brown, David A., et al. "Serum macrophage inhibitory cytokine 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction." *Arthritis & Rheumatism* 56.3 (2007): 753-764.
- 104) Amaya-Amaya J, Rojas-Villarraga A, Molano-Gonzalez N, Montoya-Sánchez L, Nath SK, Anaya J-M. GDF15(MIC1)H6D Polymorphism Does Not Influence Cardiovascular Disease in a Latin American Population with Rheumatoid



Arthritis. Journal of Immunology Research. 2015;2015:270763. doi:10.1155/2015/270763.

105) Gonzalo-Gil, E., et al. "Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signalling is increased in rheumatoid synovium but TGF- $\beta$  blockade does not modify experimental arthritis." *Clinical & Experimental Immunology* 174.2 (2013): 245-255.

106) Lambrecht, Stijn, et al. "Growth differentiation factor 15, a marker of lung involvement in systemic sclerosis, is involved in fibrosis development but is not indispensable for fibrosis development." *Arthritis & Rheumatology* 66.2 (2014): 418-427.

107) Nishimura K ve ark. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.

108) Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5): 943-67.

109) Saag KG ve ark. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;59(6): 762-84.

110) Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:597-641.

111) Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11514-9.

112) Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, Johnen H, Luo XW, Hunter M, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res* 2006;66:4983-6.

113) Bottner M, Laaff M, Schechinger B, Rappold G, Unsicker K, Suter-Crazzolara C. Characterization of the rat, mouse, and human genes of growth/differentiation factor-15/macrophage inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1). *Gene* 1999;237:105-11.

- 114) Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, Brown TA, Xu H, Vukicevic S, et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor- $\beta$ /bone morphogenetic protein family.
- 115) J Biol Chem 1998;273:13760–7. Fairlie WD, Russell PK, Wu WM, Moore AG, Zhang HP, Brown PK, et al. Epitope mapping of the transforming growth factor- $\beta$  superfamily protein, macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1): identification of at least five distinct epitope specificities. Biochemistry 2001;40:65–73.
- 116) Yang H, Filipovic Z, Brown DA, Breit SN, Vassilev LT. Macrophage inhibitory cytokine-1: a novel biomarker for p53 pathway activation. Mol Cancer Ther 2003;2:1023–9.
- 117) Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. Lancet 2002;359:2159–63.
- 118) Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 2007;115:962–71.
- 119) Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2009;30:1057–65.
- 120) Tamary H, Shalev H, Perez-Avraham G, Zoldan M, Levi I, Swinkels D, Tanno T, Miller J. 2008. Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. Blood 112:5241–5244.
- 121) Tanno T, Bhanu N, Oneal P, Goh S, Staker P, Lee Y, Moroney J, Reed C, Luban N, Wang R, Eling T, Childs R, Ganz T, Leitman S, Fucharoen S, Miller J. 2007. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 13:1096–1101.
- 122) Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1. Nature Medicine 2007;13:1333–40.

- 123) Hinoi E, Ochi H, Takarada T, Nakatani E, Iezaki T, Nakajima H, et al. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012;27:938–49.
- 124) Khan, Sohail Q., et al. "Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction." *European heart journal* 30.9 (2009): 1057-1065.
- 125) Rohatgi, Anand, et al. "Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study." *Clinical chemistry* 58.1 (2012): 172-182.
- 126) Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, Kinscherf R (2012) Growth differentiation factor15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *J Am Heart Assoc* 1: e002550.
- 127) Zissel, G., Schlaak, J., Schlaak, M. & Muller-Quernheim, J. (1996) *Eur. Cytokine Netw.* 7, 59–66.
- 128) Simelyte E, Rosengren S, Boyle DL, Corr M, Green DR, Firestein GS. Regulation of arthritis by p53: critical role of adaptive immunity. *Arthritis Rheum* 2005;52:1876–84.
- 129) Yamanishi Y, Boyle DL, Rosengren S, Green DR, Zvaifler NJ, Firestein GS. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10025
- 130) Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, Geraci MW, Tuder RM, Collier DH, Bull TM (2011) Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 139: 994–1002.
- 131) Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB et al (1986) Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 163: 1037–1050.
- 132) Cheon H, Yu SJ, Yoo DH, Chae IJ, Song GG, Sohn J (2002) Increased expression of proinflammatory cytokines and metalloproteinase-1 by TGF-

beta1 in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis and normal individuals. *Clin Exp Immunol* 127:547–52.

133) Breit NS, Johnen H, Cook A et al (2011) The TGF- $\beta$  superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors* 29: 187–195.

134) Eggers KM, Kempf T, Lind L, Sundström J, Wallentin L, Wollert KC, et al. Relations of growth-differentiation factor-15 to biomarkers reflecting vascular pathologies in a population-based sample of elderly subjects. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2012;72:45–51.

135) Kempf T, Zarbrock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med.* 2011;17:581–588.

136) Kempf T, Wollert C. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease. *Herz.* 2009;34:594–599.

137) Burger-Kentischer A, Goebel H, Seiler R, Fraedrich G, Schaefer HE, Dimmeler S, Kleemann R, Bernhagen J, Ihling C. Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1561–1566.

138) Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K (2013) The multiple facets of the TGF- $\beta$  family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 24: 373–384.