



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTTE CRP GEN  
POLİMORFİZM SIKLIĞININ VE  
HASTALIĞIN KLİNİK BELİRTİLERİYLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sedat BİTER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Eren ERKEN**

**ADANA-2019**



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTTE CRP GEN  
POLİMORFİZM SIKLIĞININ VE  
HASTALIĞIN KLİNİK BELİRTİLERİYLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sedat BİTER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Eren ERKEN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından  
TTU-2018-10962 no'lu proje olarak desteklenmiştir**

**ADANA-2019**

## TEŞEKKÜR

İlk olarak benim bugünlere gelmeme vesile olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Tez sürecim boyunca bana yardımcı olan ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Eren Erken' e,

Adana'da geçirdiğim dört yıllık süre içerisinde, iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen, emek veren, heyecanımı ve tedirginliğimi paylaşan hocalarıma, Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Karayaylı'ya Çalışmanın yapılmasında emeği geçen uzman biyolog Suzan Dinkçi ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım uzman doktorlarımıza, eşkıdemlerime hemşirelerimize ve personellerimize,

Hayatım' ın her anında olduğu gibi bu tez çalışmam sırasında da yanımda olan sevgili eşim Neslihan Biter'e ve biricik kızım Gökçe Biter'e. Bugüne gelmemde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana destek veren annem Sevcan Biter babam Alattin Biter ve kardeşlerim Mehmet Can Biter'e, Berna Biter'e Teşekkür ederim.

Sedat BİTER

Adana-2019

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Romatoid Artrit (RA).....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etiyopatogenez .....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler .....	3
2.1.3.2. Patogenez .....	5
2.1.4. Klinik Bulgular .....	6
2.1.4.1. Eklem Bulguları.....	6
2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular .....	7
2.1.5. Labaratuar Bulguları.....	9
2.1.6. Tanı.....	9
2.1.7. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi .....	10
2.1.8. Tedavi .....	11
2.1.8.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	12
2.1.8.2. Glukokortikoidler.....	12
2.1.8.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	13
2.1.8.3.1. Metotreksat.....	13
2.1.8.3.2. Leflunomid .....	13
2.1.8.3.3. Sulfasalazin .....	14
2.1.8.3.4. Anti Malaryal İlaçlar .....	14
2.1.8.3.5. Azotiyopurin .....	14
2.1.8.4. Biyolojik İlaçlar .....	14

2.1.8.4.1. Etanercept.....	15
2.1.8.4.2. İnfliksimab .....	15
2.1.8.4.3. Adalimumab .....	15
2.1.8.4.4. Anakinra .....	15
2.1.8.4.5. Tocilizumab.....	16
2.1.8.4.6. Abatacept.....	16
2.1.8.4.7. Rituksumab .....	16
2.1.8.5. Fizik Tedavi ve Egzersiz.....	16
2.1.8.6. Cerrahi Tedavi .....	17
2.2. C-Reaktif Protein .....	17
2.2.1. Dolaşımdaki CRP Seviyeleri .....	19
2.2.2. CRP Geni ve Gen Polimorfizmleri.....	20
2.2.3. Romatoid Artrit ve CRP .....	20
3. ARAÇ ve YÖNTEM .....	22
3.1. Çalışma Grubu .....	22
3.2. DNA İzolasyonu.....	22
3.3. Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	23
3.3.1. TagSNP Selection and Genotyping.....	23
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR .....	42
EKLER.....	51
Ek-1: Etik Kurul Kararı.....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	52

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Romatoid artrit sistemlerin tutulumu .....	7
<b>Tablo 2.</b> 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri: .....	10
<b>Tablo 3.</b> CRP gen polimorfizmleri .....	24
<b>Tablo 4.</b> Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı .....	25
<b>Tablo 5.</b> Hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı .....	26
<b>Tablo 6.</b> Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizmlerinin dağılımları .....	27
<b>Tablo 7.</b> Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizimlerindeki allellerin dağılımları .....	28
<b>Tablo 8.</b> Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1205 polimorfizmi oranlarının incelenmesi .....	28
<b>Tablo 9.</b> RS1205 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi .....	29
<b>Tablo 10.</b> RS1205 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi .....	29
<b>Tablo 11.</b> RS1205 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi .....	30
<b>Tablo 12.</b> RS1205 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi .....	30
<b>Tablo 13.</b> Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1130864 polimorfizmi oranlarının incelenmesi .....	31
<b>Tablo 14.</b> RS1130864 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi .....	31
<b>Tablo 15.</b> RS1130864 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi .....	32
<b>Tablo 16.</b> RS1130864 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi .....	32
<b>Tablo 17.</b> RS1130864 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi .....	32
<b>Tablo 18.</b> Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1800947 polimorfizmi oranlarının incelenmesi .....	33
<b>Tablo 19.</b> RS1800947 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi .....	34
<b>Tablo 20.</b> RS1800947 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi .....	34
<b>Tablo 21.</b> RS1800947 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi .....	34
<b>Tablo 22.</b> RS1800947 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi .....	35

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: CRP'nin üç boyutlu pentamerik yapısı.....	18
Şekil 2. CRP ligandları .....	19
Şekil 3. CRP Geninin Yapısı ve Polimorfizmler .....	20
Şekil 4. Çalışma gruplarına göre RS1130864 gen polimorfizmlerinin dağılımları .....	27



## KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları
anti-TNF	: Anti-Tümör nekroz faktör
COX-2	: Siklooksijenaz inhibitörleri-2
CRP	: C-reaktif protein
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit antijen 4
DAS28	: Hastalık Aktivite Skoru
DIP	: Distal interfalangeal eklemler
DMARD	: anti-romatizmal ilaçlar
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism:Avrupa Romatizma Birliği
GAS	: Görsel Ağrı Skoru
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
MI	: Miyokard infarktüsü
MKP	: Metakarpofalangeal
MTP	: Metatarsofalangeal
NHANES III	: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PC	: Fosfokolin
PIP	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SNP	: Tel nükleotid polimorfizmi



## ÖZET

### Romatoid Artritte CRP Gen Polimorfizm Sıklığının ve Hastalığın Klinik Belirtileriyle İlişkinin Araştırılması

**Amaç:** Serum CRP düzeyi, Romatoid artrit (RA) hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır ve hastalık aktivite skorunun (DAS28) bir parçasıdır. CRP'nin RA patogenezi ve klinik karar verme sürecinde, genotip dağılımlarındaki farklılıklar RA'lı hastalarda patogenezi için önemli etkilere sahiptir. CRP seviyeleri genetik etki altındadır ve CRP geninde ve haplotiplerinde tek nükleotid polimorfizmleri, aktif inflamasyonda CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız Türkiyede RA hastalarında CRP gen polimorfizminin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda CRP geninde tanımlanmış rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmlerinin RA hastalarında ve sağlıklı kontrol grubundaki sıklığını, hasta grubunda CRP gen polimorfizmleri ile serum CRP seviyesi ve DAS28 skoruyla ilişkisini ve kliniğe yansımalarını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Romatoid Artrit hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve rastgele seçilen 120 Romatoid artrit hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve RA ile ilgili herhangi bir bulgu ve öyküsü olmayan 100 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. DNA örnekleri, Taq Man sistemi kullanılarak rs1205, rs1130864 ve rs1800947 için genotiplendirildi.

**Bulgular:** CRP gen polimorfizmlerinin sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında rs1130864 polimorfizmi hasta grubunda TT Homozigot ve CT Heterozigot oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,002). Rs1205 polimorfizmi ve rs1800947 polimorfizmi ile çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Akciğer tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre rs1130864 polimorfizmi açısından TT homozigot vakaların oranı daha yüksek, CT heterozigot ve CC homozigot bireylerin oranı daha düşük bulunmuştur (p:0,017). CRP polimorfizmlerinin, aktif hastalıkta serum CRP seviyesi ve DAS28 skoru ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. RA'nın diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile polimorfizmler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Yapılan çalışmalar sonucunda RA hastalarında CRP polimorfizmlerinin CRP seviyesi ve DAS28 skoruna etkisi olmadığını saptadık. Hastalığın klinik bulgularından akciğer tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre rs1130864 TT homozigot polimorfizmi ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu konuyla ilgili daha net sonuçlar elde edebilmek için çalışmaların daha büyük hasta grubunda yapılması gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, CRP, polimorfizm, DAS28, klinik

## ABSTRACT

### Investigation Of The Frequency Of Crp Gene Polymorphism In Ra And The Relationship Between Clinical Symptoms Of Ra And Crp Gene Polymorphism In Rheumatoid Arthritis

**Object:** Serum CRP level is widely used to evaluate disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA), and is also used to calculate disease activity score (DAS28). Differences in genotype distributions of CRP have significant effects on RA pathogenesis. And these genotype distributions play important role at management of disease. CRP levels are under genetic influence and single nucleotide polymorphisms in the CRP gene and haplotypes have been associated with CRP levels in active inflammation. Our study is the first study to evaluate the CRP gene polymorphism in patients with RA in Turkey. In our study, we investigated the frequency of rs1205, rs1130864, rs1800947 single nucleotide polymorphisms identified in CRP gene in RA patients and healthy controls. We also aimed to investigate the relationship between CRP gene polymorphisms and serum CRP level and DAS28 score in the RA group.

**Material and Method:** We included 120 randomly selected rheumatoid arthritis patients who met the diagnostic criteria of rheumatoid arthritis. We formed a control group consisting of 100 healthy volunteers who were compatible with the patient group in terms of age and gender, without any health problems and no signs and history of RA. DNA samples were genotyped for rs1205, rs1130864 and rs1800947 using the Taq Man system.

**Results:** In terms of the frequency of CRP gene polymorphisms, the ratio of TT Homozygote and CT Heterozygote was significantly lower in the rs1130864 polymorphism patient group compared to the healthy control group (p: 0.002). There was no statistically significant difference between rs1205 polymorphism and rs1800947 polymorphism and study groups. The rate of TT homozygous cases of rs1130864 polymorphism was higher and CT heterozygous and CC homozygous individuals were lower in patients with lung involvement (p: 0.017). No significant correlation was found between CRP polymorphisms and serum CRP level and DAS28 score in active disease. No statistically significant relationship was found between other clinical and laboratory findings of RA and polymorphisms.

**Conclusion:** We found that CRP polymorphisms had no effect on CRP level and DAS28 score in RA patients. There was a significant relationship between rs1130864 TT homozygous polymorphism in patients with pulmonary involvement. To achieve more accurate results, larger patient groups need to be studied.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, CRP, polymorphism, DAS28, clinical

# 1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), sinoviyal dokuları hedef alan, etiyolojisi bilinmeyen kronik, otoimmün, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık prevalansı Beyaz ırkta yüzde 1 civarındadır ancak yüzde 0,1 (kırsal Afrikalılarda) ve yüzde 5 (Pima, Blackfeet ve Chippewa Kızılderilileri) arasında değişmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi RA etiyolojisinde de multifaktör (çevresel, genetik vs.) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi hastalığın genetikle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha sık görülmektedir. Genellikle 35-50 yaşları arasında görülmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. En sık kullanılan inflamasyon göstergesi eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artıştır. Tedavi ile seviyeleri değişir. Klinik ile uyumlu olduğunda; CRP ve ESH'nin yüksek bulunması hastalığın aktif olduğunu düşündürür.

CRP, pentraxin ailesine ait oldukça korunmuş bir proteindir ve enfeksiyon ve enflamasyona akut faz tepkisinin anahtar bir bileşenidir. CRP'nin temel biyolojik fonksiyonu, vücutta hasara uğramış hücre membranına ve nükleer materyale bağlanarak nekrotik ve apoptotik hücre enkazının temizlenmesi için hedef teşkil etmesi ve patojenleri tanıyarak onların makrofajlar tarafından yok edilmesini sağlamasıdır. CRP karaciğerden üretilen bir akut faz reaktanıdır. Serum CRP düzeyleri birçok faktörden etkilenmektedir. CRP geni 1q23 kromozomunda yer almaktadır. CRP seviyeleri genetik etki altındadır ve CRP genindeki tek nükleotid polimorfizmler, serum CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. CRP düzeyleri üzerindeki genetik etkilerin, CRP'ye dayalı 28 eklemdaki Hastalık Aktivite Skorunun (DAS28) tedavi algoritmalarında kullanılması nedeniyle suboptimal tedaviye yol açabilmektedir. Serum CRP seviyesi düşük olan hastalar uygun olmayan tedaviler alabilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada özellikle CRP geninde tespit edilen rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmlerini RA hastalarında ve sağlıklı bireylerde araştırdık. Serum CRP düzeyleri ve DAS28 skoru ile polimorfizmler arasında ilişkiyi inceleyip, aynı zamanda bu polimorfizmlerin RA hastalarında sıklığını, laboratuvar ve klinik bulguları ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit (RA)**

#### **2.1.1. Tanım**

Romatoid artrit (RA), sinoviyal dokuları hedef alan, etiyojisi bilinmeyen kronik otoimmün multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

RA yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 40 olduğu görülmüştür. Hastalık prevalansı Beyaz ırkta yüzde 1 civarındadır ancak yüzde 0,1 (kırsal Afrikalılarda) ve yüzde 5 (Pima, Blackfeet ve Chippewa Kızılderilileri) arasında değişmektedir<sup>1,2</sup>. Bu coğrafi ve etnik farklılıkların hastalığın patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir<sup>3</sup>. Kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha sık görülmektedir. Genellikle 35-50 yaşları arasında görülmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilmektedir<sup>4</sup>.

#### **2.1.3. Etiyopatogenez**

RA'nın etyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etyoloji söz konusudur. Genetik, çevresel, hormonal faktörler ve enfeksiyonların RA gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>.

##### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

Genetik hem RA'yı geliştirme hem de hastalığın şiddetini belirlemede önemli bir rol oynar<sup>6</sup>. Genetik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerde

birliktelik riski dizigotik ikizlere göre daha fazladır. İkizler için yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde bu birliktelik % 15 olup dizigotik ikizleri için yaklaşık % 5'dir<sup>7,8</sup>.

RA'nın hem insan lökosit antijeni (HLA) hem de HLA olmayan genlerden önemli katkıları olan multigen bir hastalık olduğu açıkça gösterilmiştir. Belirli HLA allellerinin, özellikle de HLA-DR4'ün RA gelişmesi ve daha ciddi hastalığa sahip olma riski ile ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu ilişki, DR1 zincirindeki üçüncü hiper değişken bölgede belirli bir amino asit dizisi ile açıklanmaktadır. HLA-DR molekülleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur ve T hücrelerinin DR bağlamında antijeni tanımasına izin verir. DR molekülü üzerindeki hiper değişken bölgeler, antijen tanıma için özellikle önemlidir. RA ile ilişkili amino asit dizisine paylaşılan epitop veya risk altındaki alel adı verilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından paylaşılan epitopa sahip hastaların negatif olanlara göre daha şiddetli RA ve daha fazla eklem dışı belirtilere sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, paylaşılan epitopun iki kopyasına sahip olan, özellikle HLA-DR4 olan bireyler, ciddi RA gelişimi için daha fazla riske sahiptir<sup>9</sup>.

RA için genetik riskin sadece % 30 ila 50'sinin HLA bölgesinde bulunan genler tarafından açıklandığını ileri sürülmüştür. Hücre içi protein tirozin fosfataz nonreseptör 22'yi (PTPN22) kodlayan gen için fonksiyonel bir polimorfizm, RA ile tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE), Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi dahil olmak üzere başka otoimmün hastalık ile tekrarlanabilir şekilde ilişkilendirilmiştir<sup>10</sup>.

Genetik faktörlerin yanı sıra diğer faktörlerde RA'yı tetiklemede rol oynar. RA, genetik ve çevresel faktörlerin bağışıklık sistemi ile ve sonuçta vücuttaki sinovyal dokularla kompleks etkileşimini gerektirmektedir<sup>11</sup>. Klinik RA gelişmesinden önce toplanan serumlar, immünolojik değişikliklerin yıllara göre klinik görünümünü önlediğini göstermektedir. Otoantikorlar, özellikle Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (anti-CCP) ve Romatoid Faktör (RF), hastalığın klinik başlangıcından 5 ila 10 yıl önce birçok hastada görülmüştür<sup>12</sup>.

Oral kontraseptiflerin kullanımı RA insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir; çünkü yüksek östrojen içeriğine sahip oral kontraseptifler için etkinin en güçlü görünmesi nedeniyle, bu koruyucu etkinin östrojenin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Postmenopozal östrojen kullanımı ve bunun RA üzerine etkisi konusunda çalışmalar, çelişkili sonuçlar vermiştir<sup>13</sup>.

Sigara içilmesinin RA gelişmesi riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğu, ancak daha yakın zamanda bunun sadece anti-CCP pozitif hastalar için geçerli olduğu ve anti-CCP negatif hastalık ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, sigara içimi RA için sadece paylaşılan epitop için pozitif olan hastalarda bir risk faktörü olarak görünmektedir<sup>14</sup>. Sigara içmeye ek olarak RA için tetikleyiciler, bakterileri (Mikobakteriler, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori), virüsleri (Kızamıkçık, Epstein-Barr virüsü, Parvovirüs) ve periodontal hastalığı kapsamaktadır<sup>15</sup>.

### 2.1.3.2. Patogenez

RA'nın patojenezi komplekstir ve sigara içimi, enfeksiyon, moleküler benzerlik, immun kompleksleri, değiştirilmiş T-hücresi ve T-hücresi reaktivitesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, neredeyse kesinlikle çoklu neden olan mekanizmaları vardır. Ayrıca, nedenlerin genetik zemine bağlı olarak farklı olabileceği muhtemeldir. Daha önce bahsedildiği gibi, sigara içmek bazı kişiler için iyi bilinen bir başlatıcı faktör olmakla birlikte, sadece paylaşılan epitopa sahip olan hastalarda bir risk faktörü olarak görünmektedir<sup>16</sup>.

RA'nın başlatılmasında ve sürdürülmesinde hücrel ve humoral bağışıklık sisteminin rolleri tartışılmıştır; her ikisi de önemli gibi görülmüştür. T hücreleri, özellikle aktive edilmiş TH 1 ve TH 17 tipleri, sinovyal dokularda baskın görünmektedir. Muhtemelen HLA-DR bağlamında makrofajlar, B hücreleri veya sinoviyositler tarafından sunulan, henüz bilinmeyen bir antijen tarafından aktive edilen bu T hücreleri, sinovyal proliferasyonu artıran sitokinleri salgırlar<sup>17</sup>. Birçok kişi tarafından RA'nın başlangıçta eksojen antijenler tarafından tetiklenebilmesine rağmen, bir kez başlatılan sürecin, otoantijenler tarafından sürdürülebileceğine inanılmaktadır. Makrofaj türevi sitokinler, özellikle interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), devam eden inflamatuvar süreçte önemli rol oynamaktadır<sup>18</sup>. Bu sitokinlere yönelik biyolojik ilaçlar, RA tedavisinde önemli bir etkinlik göstermiştir.

RF uzun zamandır RA'nın serolojik bir belirteci olmuştur ve kemik erozyonları dahil olmak üzere daha ciddi hastalıklar ve eklem dışı özelliklerin varlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Anti-CCP RA için yüksek bir özgüllük (% 95 ila 99) sergiler,

ancak mevcut analizler ile RA için duyarlılıkları sadece yaklaşık% 70'tir. Hem RF hem de anti-CCP pozitifliği aynı zamanda daha agresif eroziv hastalıklarla ilişkili olsa da, bu ilişki anti-CCP pozitif hastalar için daha fazladır<sup>19</sup>.

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

RA, sistemik bir hastalıktır ve hastalarda eklem yakınmalarının yanında subfebril ateş halsizlik kilo kaybı da bulunabilir. Genellikle eklem ağrısı ve eklemlerde şişlik, haftalar, aylar içinde ortaya çıkar. Zaman içinde kendini geçici olarak sınırlayabilen mono ve poliartrit ataklarının haftalar aylar içinde seyir göstermesi daha sık gözlemlenir. Hastaların çok az bir kısmı, aniden ve poliartiküler başlangıç tarif eder. Eklem tutulumları klasik olarak simetriktir. Sabah katılığı bir saatten daha uzun sürer. Nadiren RA, enfeksiyöz veya kristal artropatilere benzer şekilde monoartrit gibi ortaya çıkabilir<sup>20</sup>.

##### **2.1.4.1. Eklem Bulguları**

RA, genellikle diartrodial eklemlerin inflamatuvar artritidir. Erken dönemlerde metakarpofalangeal (MKP), proksimal interfalangeal (PIP) ve metatarsofalangeal (MTP) eklemler en sık etkilenen eklemlerdir. Hastalık süresi boyunca artrit, diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz eklemlerinde de görülebilir. Nadiren temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemleri içerebilir. RA, servikal omurganın üst kısmını, özellikle C1-C2 eklemi içerebilir, ancak spondiloartropatilerin aksine, omurganın geri kalan kısmını içermez. Parmaklarda distal interfalangeal eklemler (DIP) genellikle hastalıktan korunur<sup>21</sup>.

Tipik olarak hastalık, PIP'lerin ve MKP'lerin şişmesi ile başlar. DIP eklemler hemen hemen hiç etkilenmez; DIP eklemlerin tutulumu, farklı bir tanı olasılığını (yani osteoartrit veya psoriatik artrit) düşündürmelidir. Eklemlerde şekil bozukluğu daha geç dönemlerde görülmektedir. MKF eklemlerin subluksasyonu, PIP eklemlerin hiper ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi) yada PIP hiperfleksiyonu (düğme iliği deformitesi) gibi deformiteler saptanabilir.



El bileği eklemi tutulumu RA'lı hastaların çoğunda yer alır; radyal sapma kuraldır ve ciddi tutulumu olan hastalar volar subluksasyona ilerleyebilir. Hastalığın erken dönemlerinde bile, el bileği çevresindeki sinoviyal proliferasyon, median siniri sıkıştırarak karpal tünel sendromuna neden olabilir. Daha sonra, bu sinoviyal proliferasyon tendonları tutabilir ve ekstansör tendonların rüptürüne yol açabilir<sup>22</sup>.

RA'da alt ekstremitte eklemlerinden özellikle ayaklarda ve ayak bileklerindeki eklemler tutulur; dizler ve kalçalar da etkilenebilir, ancak kalça tutulumu daha ciddi veya uzun süreli hastalıklarda ortaya çıkma eğilimi gösterir. Dizdeki sinovit popliteal kistlerin (Baker kisti ) gelişimine zemin hazırlayabilir<sup>23</sup>.

#### 2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular

RA'nın yorgunluk, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş gibi sistemik özellikleri sıkça görülür. Diğer ekstraartiküler tutulumlarda olduğu gibi, semptomlar RF veya anti-CCP veya her ikisine sahip olan hastalarda daha yaygın görülür.

**Tablo 1.** Romatoid artrit sistemlerin tutulumu

Deri	Romatoid nodüller
Hematolojik	Normokrom normositer anemi (%25-30), Trombositoz, Trombositopeni(<%5), lenfadenopati
Felty sendromu	Nötropeni, büyük granüllü lenfositler, trombositopeni ile splenomegali
Karaciğer	Transaminazlarda spesifik olmayan artış
Akciğer	Plevrada kalınlaşma, plevral effüzyon, pulmoner nodüller, diffüz interstiyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, Caplan sendromu
Kalp	Perikardit, hızlanmış ateroskleroz
Göz	Keratokonjunktivit sikka(%10 -15), episklerit, sklerit, üveit
Nörolojik	Periferik tuzak nöropati, servikal miyopati, mononöritis multipleks
Kas	Kas atrofi
Böbrek	Amiloidoz, membranöz glomerülonefrit
Damar	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit

Romatoid artrit eklem dışı tutulumunun en sık formu subkutanöz nodüllerdir. Nodüller solid, ağrısız, keskin sınırlı, genellikle 3-4 cm'den büyük değil ve genellikle mekanik baskıya maruz kalan dirsekler, parmakların dorsumu veya aşil tendonu gibi ekstansör yüzeylerde daha sık görülürler. Diğer eklem dışı bulgulardan inflamatuvar zeminde gelişen anemi, trombositoz, splenomegali ve lökopeniyle birlikte olan Felty

sendromu, genellikle uzun süren hastalık, eklem erozyonları ve yüksek titre RF pozitifliği ile birlikte görülür<sup>24</sup>.

Pulmoner tutulum siktir ve kendisini plevral effüzyon, nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı şeklinde gösterir. Cilt ülserlerine neden olan romatoid vaskülit, gelişen tedavilerle birlikte nadir görülmesine rağmen, halen yıkıcı bir belirtidir. Göz tutulumu hastaların %10-30' unu etkileyen keratokonjunktivitis sicca veya kuru göz sendromu şeklinde kendini gösterir. Daha az şekilde episiklerit, skleromalazi ve perforasyona neden olabilen sklerit ve korneada incelmeye neden olur. Renal tutulumun RA ile doğrudan etkili olmayıp daha çok kronik RA' nın bir komplikasyonu olan amiloidoz veya tedavide kullanılan antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri olarak ortaya çıkmaktadır. Böbrek belirtileri tipik değildir, SLE ile beraber overlap sendromu düşünülebilir<sup>25</sup>.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar RA'da, normal popülasyona göre daha sık görülür. Çalışmalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette RA olanlarda olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski olduğu belirtilmektedir<sup>26</sup>. MI sonrası mortalite oranında RA'lı hastalarda daha fazladır<sup>27</sup>. RA'da artmış kardiyovasküler risk patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır, fakat sistemik inflamasyon, glukokortikoid kullanımı ve ağrıların getirdiği sedanter yaşamın katkısı olabileceği düşünülmektedir.

RA'da karpal tünel sendromu (el bileğinde median sinir) ve tarsal tünel sendromu (ayak bileğinde anterior tibial sinir) gibi periferik sinir sıkışması sendromları yaygındır. Tuzak nöropatilerde ağrı ve parestezi geceleri daha belirgindir. RA'da vaskülite eşlik eden nörolojik bulgu mononöropatidir. Atlantoaksiyel sublüksasyon, servikal miyelopatiye yol açabilir<sup>28</sup>.

RA'da osteoporoz sık görülen bir klinik bulgudur, fakat patogenik olarak RA ile direkt bağlantısı yoktur. Romatoid artrit orta yaşın üstünde ve daha yaşlı bayanlarda görülebilmesi, artrite bağlı hareketsizlik, steroid kullanımı gibi tüm nedenler RA'daki osteoporoz sıklığında rol oynar<sup>29</sup>.

### 2.1.5. Labaratuar Bulguları

RA'daki en karakteristik laboratuvar bulgusu, hastaların yaklaşık % 80'inde bulunan RF pozitifliğidir. RF ilk olarak 1930'larda tarif edilmiştir ve RF, immnoglobulin G (IgG) antikorlarının Fc bölümünü hedef alan otoantikordur. RF pozitif RA hastaları, RF negatif olanlara göre daha agresif, eroziv eklem hastalığı ve eklem dışı bulgular gösterir<sup>30</sup>. RF pozitif olan hastalarda ayrıca radyolojik progresyon daha hızlı ilerlemektedir<sup>31</sup>. RF romatizmal hastalıklarda pozitif olabileceği gibi romatizmal olmayan hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de pozitif olabilir. Sjögren sendromunda %75-95, mikst konnektif doku hastalığında %50-60, kryoglobulinemide %40-100, sistemik lupus eritematosusta %15-35, polimiyozit/dermatomyozitte ise %5-10 olarak RF pozitifliği görülebilir<sup>32</sup>.

RA'lı hastaların yaklaşık %75'inde pozitif bulunan anti-CCP, yüksek özgüllüğe (%93-98) sahiptir, sıklıkla klinik hastalık tanısı konulmadan önce mevcuttur ve agresif eroziv hastalık ile ilişkilidir<sup>33</sup>. RA dışında anti-CCP, tüberküloz, otoimmün romatizmal hastalıklar ve bazen kronik akciğer hastalıklarında da pozitif olabilir<sup>34</sup>. RA hastalarının yaklaşık %15'i hem RF hem de anti-CCP için negatiftir (seronegatif). RA, anti-SSA, anti-SSB, antinükleer antikorlar (~% 30) ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar, özellikle perinükleer tip (~% 30) dahil olmak üzere diğer birçok otoantikör pozitif saptanabilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) RA'lı hastalarda tanı ve takibinde yararlı parametrelerdir. Akut faz reaktanlarından ESH genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artar ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. CRP ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha erken ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar görülebilir<sup>35</sup>.

### 2.1.6. Tanı

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 1987 kriteri RA'lı hastalarda erken dönemde inflamatuvar artritinin sınıflandırmasında düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle kısıtlıydı. Kriterler erken evre artriti olup sonrası RA gelişen hastaları belirleme konusunda başarısızdı<sup>36</sup>. Erken artritte etkili tedavi, hastaların 1987

kriterlerinin karşılamalarını engellediği veya geciktirdiği gibi eroziv eklem hasarı ve eklem dışı hastalık olan iki kriter modern tedaviyle engellenen geç belirtilerdir<sup>37</sup>.

Sonuç olarak ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism:Avrupa Romatizma Birliği) erken RA için eklem tutulumunu, otoantikör durumunu, akut faz cevabını ve hastalık süresini içeren yeni sınıflandırma kriterleri planladılar. Bu yeni kriterlerin uygulanabilmesi için en az 1 ekleminde aktif klinik sinovitin olması (DIF, 1. MTP ve 1. KMK eklem haricindeki tüm eklemler) ve sinovitli hastada bu tablonun başka bir tanı ile (SLE, gut, psöriatik artrit gibi) açıklanamaması gerekir<sup>38</sup>.

**Tablo 2.** 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri:

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

RF (Romatoid faktör), Anti-CCP (Anti-sitrüllinize protein antikorları)

A-D kategorileri değerlendirilerek skorlar toplanır ve kesin RA tanısı için skor toplamı  $\geq 6$  olmalıdır<sup>38</sup>.

### 2.1.7. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi

RA'da hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip ve ilaçlara cevabının değerlendirilmesi açısından önemlidir. RA klinik ve fonksiyonel olarak değerlendirmesi zor olan bir hastalıktır. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir. Enflamasyon; eklem hassasiyeti, şişliği, ısı artışı, eklem hareket açıklığı, kavrama gücü ve yürüme zamanı gibi parametrelerle objektif olarak değerlendirilebilir<sup>39</sup>.

Hastalık aktivasyonu saptamak için sabah tutukluğu süresi, ağrı ve yorgunluk gibi parametreler GAS (Görsel Ağrı Skoru) gibi skalalar ve çeşitli eklem indeksleri (Ritchie artiküler indeksi, Lansbury skalası, Thompson skalası gibi) kullanılabilir<sup>40</sup>.

DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru) eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve ESH, CRP gibi parametrelerin kullanarak hastalık aktivitesini değerlendiren ve sık kullanılan bir skorlama yöntemidir. 28 eklemi kullanarak yapılan DAS28 omuzlar, el bilekleri, dirsekler, ellerin MKP ve PIP eklemler ve diz hesaba katılırken, kalça, ayak ve ayak bileği ise hesaba katılmaz<sup>41</sup>. Kompleks bir hesaplama yöntemi olan DAS28'de hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, akut faz ölçümü kullanılmaktadır.

Hesaplama şekli<sup>42</sup>:

$$DAS28(CRP)=0.56\times\sqrt{(TJC28)}+0.28\times\sqrt{(SJC28)}+0.36\times\ln(CRP+1)+0.96$$

Hastalık remisyon ifadesi de EULAR kriterlerine göre şu şekildedir:

- Hastalık remisyonu:  $\leq 2.6$
- Düşük hastalık aktivitesi:  $>2.6$  ve  $\leq 3.2$
- Orta hastalık aktivitesi:  $>3.2$  ve  $\leq 5.1$
- Yüksek hastalık aktivitesi:  $>5.1$

### 2.1.8. Tedavi

RA tedavisi multidisipliner yaklaşım ile erken tanı ve tedavisi önemlidir<sup>43</sup>. Günümüz pratiğinde, agresif tedavi ve takip ile inflamasyonun baskılanması gerçeğe yakın hedeftir. Hastalığın tam kontrol altına alınamaması, fiziksel kısıtlılığın yanında psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilir. Tedavi kişiye göre planlanmalı ve mutlaka sık aralıklar ile hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. RA tedavisinde üç tip tıbbi tedavi kullanılmaktadır: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler ve hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)(hem geleneksel hem de biyolojik). Başlangıç tedavisi her zaman bir DMARD içermelidir. Romatoid artrit tedavisi bazı prensipleri içermektedir. Bunlar

1. Erken farkına varma ve tanı koyma
2. Uzman bir romatolog tarafından takip edilmesi
3. RA olan hastaya DMARD başlanması

4. NSAİİ ve glukokortikoidleri tedaviye ek olarak kullanılmalı

### **2.1.8.1. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ hastanın şikayetlerinin olduğu ilk haftalarda faydalıdır. RA tanısı alıncaya kadar ağrının ve tutukluluğun kısmi azalmasını sağlar. NSAİİ hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmese de, uzun tedavi sürecinde DMARD ile beraber kullanılmalıdır<sup>44</sup>. Bu sınıf ilaçlar kısa süre için iyi tolere edilebiliyor olsa da uzun dönem kullanımları gastrointestinal hemoraji ve perforasyona neden olabilir. Yakın zamanda gastrik ve duodenal ülser insidansını klasik NSAİ ilaçlara göre yüzde elli oranında azalmasını sağlayan siklooksijenaz inhibitörleri-2 (COX-2) kullanılmaya başlandı<sup>45</sup>. Proton pompa inhibitörlerinin NSAİİ tedaviye eklenmesi de ülser kanama insidansını azaltmaktadır<sup>46</sup>.

### **2.1.8.2. Glukokortikoidler**

Glukokortikoidler RA'nın yarım yüzyıldan uzun bir süredir tedavisinde önemli bir rol oynamıştır. Uzun süreli düşük doz kortikosteroid tedavisinin standart DMARD tedavisine eklenmesinin ağrıyı azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı, ayrıca erozyonları azalttığı gösterilmiştir. Bu durum kortikosteroidlerin hastalık modifiye edici etki gösterdiğini düşündürmektedir<sup>47</sup>. En sık kullanılan glukokortikoid olan prednizon, RA'nın artiküler bulgularını tedavi etmek için nadiren 10 mg/gün'den daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Kısa ve orta dönemde radyolojik progresyonu yavaşlattığı gösterilse de glukokortikoidler uzun dönemde tek başına kullanılmamalıdır<sup>48</sup>. Glukokortikoid alan tüm hastalarda, osteoporozun önlenmesi için önlemler alınmalıdır. Bisfosfonatların bu bağlamda etkili olduğu gösterilmiştir, ancak doğurganlık çağındaki kadınlarda kontrendikedir. Ekstra-artiküler bulguları, özellikle vaskülit ve skleriti tedavi etmek için daha yüksek dozlarda glukokortikoidler gerekebilir.

### **2.1.8.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)**

DMARD'lar eklem şişliğini ve ağrısını azaltır, akut faz cevabını azaltır, progresif eklem hasarını sınırlandırır ve fonksiyonu iyileştirir<sup>49</sup>. Geleneksel DMARD grubu içinde metotreksat, hidroklorokin, sulfasalazin, altın tuzları, siklosporin, penisilamin ve azotiyopurin vardır.

#### **2.1.8.3.1. Metotreksat**

Metotreksat tedavide ilk tercih edilen altın standart ilaçtır. Metotreksat, esas olarak folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu engelleyerek DNA yapımını baskılar. RA tedavisinde düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Metotreksat ile eklem hasarında yavaşlama, radyolojik iyileşme, yaşam kalitesinde artış görülmektedir<sup>50</sup>. Kan sayımı, serum kreatini, karaciğer enzimleri ve solunum fonksiyonlarının dikkatli takibiyle toksik etkileri en aza indirilebilir. Folik asit 1 mg/gün ve folinik asit 5 mg/hafta şeklinde tedaviye eklenmesi alopesi, stomatit, gastrointestinal intolerans ve hematopoetik toksik etkilerini metotreksatın etkinliğini azaltmadan en aza indirir. Etkinliğin başlaması 4-8 haftayı bulabilir.

#### **2.1.8.3.2. Leflunomid**

İmmünmodülatör ilaç olarak leflunomid, hücre içi pirimidinlerin de novo sentezi için gerekli enzim olan dihidroorotate dehidrogenazın yarışmalı inhibitörüdür. Metotreksat ve leflunomidin sırasıyla pürin ve pirimidin sentezini inhibe etmesi nedeniyle bu iki ilaç potansiyel olarak birbirini tamamlayıcı terapiler olarak düşünülür<sup>51</sup>. Yan etkileri en sık gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastaların üçte birinde diyare görülür, doz azaltılması ve bazen ilaç kesilmesine neden olur. En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. %5-10'unda karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Haftalık izlem gerektirmektedir. Metotreksat ile beraber kullanımda hepatotoksisite riski artar. Leflunomid kullanımıyla alopesi, döküntü, pansitopeni, periferik nöropati, interstisyel pnömoni görülebilir<sup>52</sup>.

### **2.1.8.3.3. Sulfasalazin**

Sulfasalazin, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliği nedeniyle romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır<sup>53</sup>. Sulfapiridin romatoid artritli hastalarda aktif olarak rol oynar. Sulfapiridin, CRP ve ESH düzeyini azaltarak hastalığı düzenleyici özellik gösterebilir<sup>54</sup>. Tedavi edici dozu 2-3 gr/ gün'dür. En sık yan etkisi gastrointestinal sistem, deri ve kemik iliği üzerinedir. Erkeklerde geçici infertilite yapabilir<sup>55</sup>.

### **2.1.8.3.4. Anti Malaryal İlaçlar**

Hidroksiklorokin (HCQ) düşük toksisite profili, kolay uygulanması, düşük maliyeti ve hamilelikteki görünür güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılmaktadır<sup>56</sup>. İlacın immünsupresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riski artmamaktadır. İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir<sup>57</sup>. HCQ eklem ağrısını, şişliğini ve fiziksel fonksiyonunu iyileştirir ve radyografik progresyonu azaltır fakat monoterapi olarak HCQ hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır. Daha sıklıkla yardımcı tedavi olarak kullanılır. Alışılmış oral günlük dozu 200-400 mg'dır<sup>56</sup>. En önemli olan yan etki retinopatidir. Bu yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir. En az 6 ayda bir görme alanı dahil göz muayenesi ile retinal toksisitenin değerlendirilmesi gerekir<sup>57</sup>.

### **2.1.8.3.5. Azotiyopurin**

Bu ilaç purin analogunun immünsupresif ve anti-inflamatuvar etkinliği mevcuttur ve RA hastalarında faydalı olabilir. Radyolojik progresyonda gerileme sağlamaz. İmmünsupresif etkisi yanında nonspesifik anti-inflamatuvar etkisi de vardır. Yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir<sup>57</sup>.

### **2.1.8.4. Biyolojik İlaçlar**

Biyolojik ajanlar RA bağlantılı doku hasarına yol açan spesifik inflamatuvar hücreler, hücreler arası bağlantılar ve sitokinleri hedef alan ilaçlardır<sup>58</sup>. Bunlar TNF



antagonisti infliximab, etanercept ve adalimumab, IL-1 antagonisti anakinra, T hücresi kostimülasyon engelleyicisi abatacept, B hücresi azaltıcı ajan rituximab, IL-6 antagonisti tocilizumab ve yakın zamanda kullanıma başlayan anti-TNF ajan olan pegol certolizumab ve golimumabtır.

#### **2.1.8.4.1. Etanercept**

Etanercept çözünür TNF reseptör füzyon proteinidir, iki dimerden oluşur, insan IgG1'in Fc kısmıyla tip 2 TNF reseptöre (p75) yüksek affiniteyle bağlanan kısımdan oluşur. Bu füzyon protein hem TNF alfa hemde TNF betaya bağlanır, sonuç olarak her ikisini de reseptörlerinden uzaklaştırır<sup>59</sup>. Yarı ömrü genelde 4 gündür<sup>60</sup>. 50 mg haftalık uygulama 25 mg haftada iki kez yapılan uygulama kadar efektifir<sup>61</sup>.

#### **2.1.8.4.2. İnfliksımab**

İnfliksımab şimerik anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikoru olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3-5mg/kg olup; başlangıçta, 2. ve 6. haftada, daha sonra ise 8 haftada bir olarak uygulanmasıdır. Yarı ömrü 8-9,5 gündür<sup>62</sup>.

#### **2.1.8.4.3. Adalimumab**

Adalimumab TNF- $\alpha$ 'ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda 15 günde bir deri altına enjeksiyon şeklinde verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte MTX kullanımının ilacın yanıt süresini uzattığı görülmüştür<sup>63</sup>.

#### **2.1.8.4.4. Anakinra**

Rekombinant insan İL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif

eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır<sup>64</sup>. En önemli yan etkisi doz bağımlı uygulanan yerde deri irritasyonudur ve %50-80 arasında çalışmalarda bildirilir.

#### **2.1.8.4.5. Tocilizumab**

Tocilizumab insan IL-6 antagonisitidir. Orta-ciddi ve en az bir anti TNF ajana cevapsız olan RA hastalarında onaylanmıştır. Tek başına veya DMARD kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Önerilen başlangıç dozu aylık 4 mg/kg şeklindedir ve 8 mg/kg' a kadar artırılabilir<sup>65</sup>.

#### **2.1.8.4.6. Abatacept**

T hücrelerinin aktivasyonu sonrası salınımı uyarılan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), T hücresinin aktivasyonunu kostimülatör yolu bloke ederek azaltır. Abatasept CTLA4'ün, insan Ig G1' in Fc parçasıyla birleştirilmesiyle oluşan rekombinant bir proteindir. DMARD' larla kombine MTX' in veya diğer nonbiyolojik DMARD' ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir<sup>66</sup>.

#### **2.1.8.4.7. Rituksimab**

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur. DMARD' larla kombine MTX' in veya diğer non-biyolojik DMARD' ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir<sup>67</sup>.

#### **2.1.8.5. Fizik Tedavi ve Egzersiz**

Hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Eklem hareket açıklığının korunması, ağrıyı hafifletmek, kas atrofilerinin önlenmesi veya geciktirmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Uygulanan

yöntemler, immobilizasyon, postür düzenlemesi, atelleme, soğuk ve sıcak uygulamaları, terapötik egzersizler, yardımcı cihazlar ve günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesidir<sup>68</sup>.

#### **2.1.8.6. Cerrahi Tedavi**

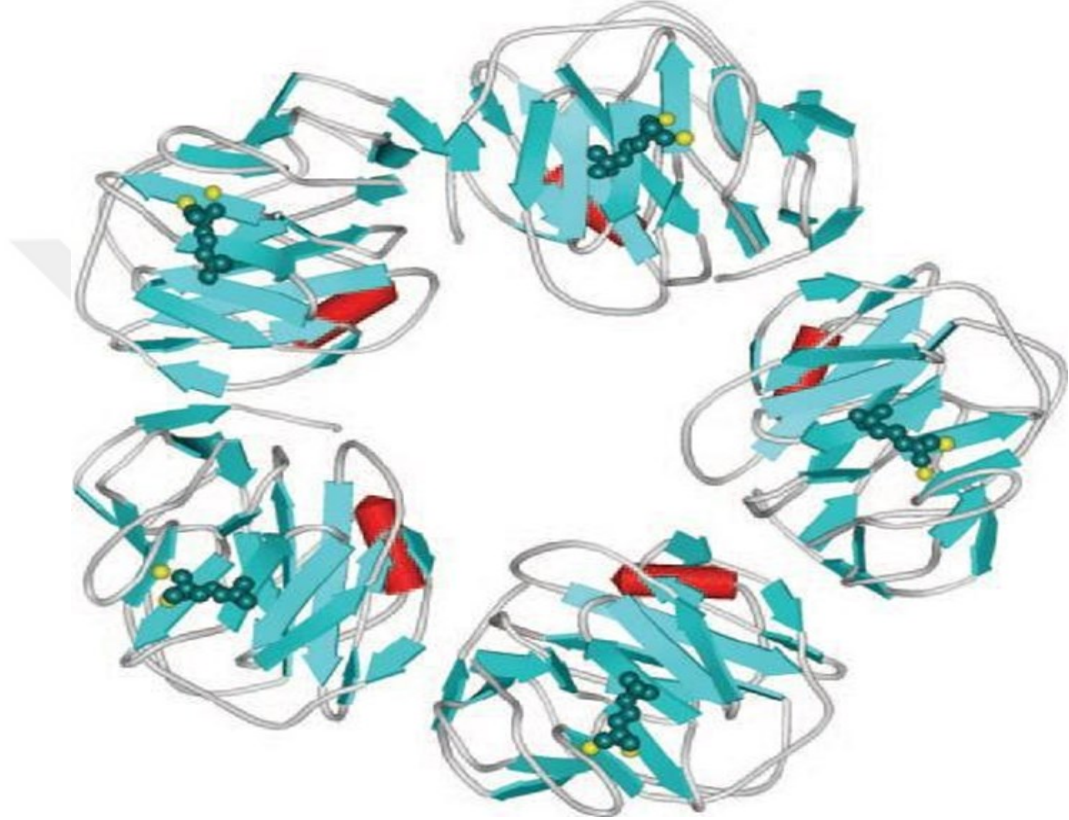
Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonu tamamlarlar. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır<sup>69</sup>.

#### **2.2. C-Reaktif Protein**

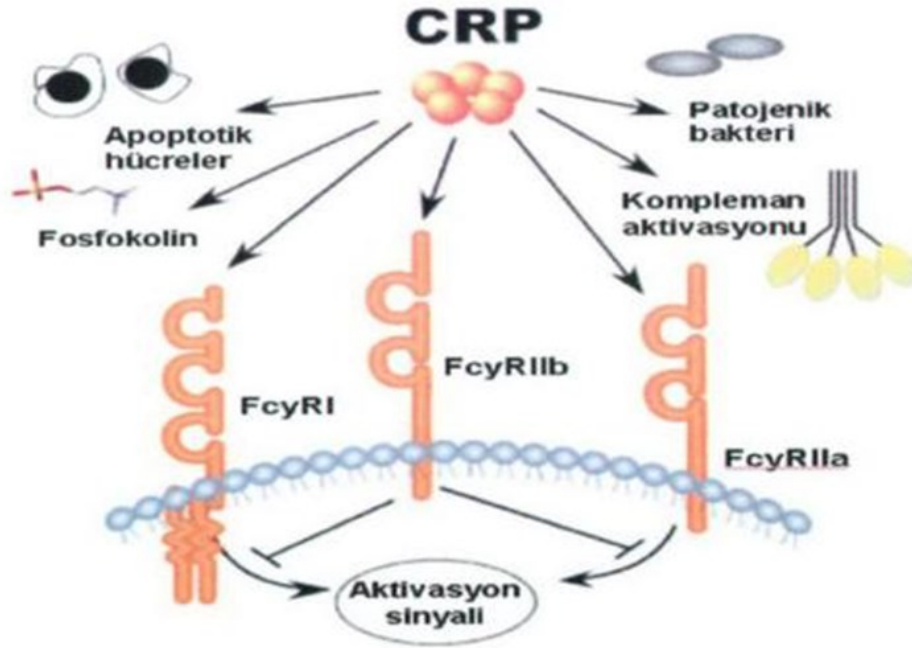
CRP kan plazmasında bulunan pentamerik bir protein olup enflamasyona sistemik cevabın bir parçası olan akut faz reaktanıdır. Hepatositlerden üretilir ve IL6 tarafından düzenlenir<sup>70</sup>. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin hücre zarında yer alan bir antijen ile çökelen bir protein olduğunu bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir<sup>71</sup>. Pnömonokların hücre duvarında bulunan ve CRP için esas ligand olan fosfokolini ise Volanakis ve Kaplan adlı araştırmacılar tanımlamışlardır<sup>72</sup>. CRP pentraksin protein ailesinin bir üyesi olup, 5 adet birbirinin aynı olan ve nonkovalan olarak birbirine bağlanan subünitlerden oluşmuştur.(şekil 1) Bu kristal yapının her bir subünitinde 2 kalsiyum iyonu, bir fosfokolin molekülü için, C1q ve Fc reseptörleri için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır<sup>73</sup>.

CRP'nin temel biyolojik fonksiyonu, vücutta hasara uğramış hücre membranına ve nükleer materyale bağlanarak nekrotik ve apoptotik hücre enkazının temizlenmesi için hedef teşkil etmesi ve patojenleri tanıyarak onların makrofajlar tarafından yok edilmesini sağlamasıdır<sup>74</sup>. CRP'nin lenfositler üzerinde %4 oranında bulunduğu gösterilmiştir. CRP'nin en iyi bilinen ligandı fosfokolindir (PC). CRP-PC etkileşimi çeşitli mikroorganizmaların bağlanmasını sağlamaktadır. Mikroorganizmaların

bağlanması savunma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. CRP aynı zamanda hasarlanmış membranların üzerindeki PC'ne de bağlanmaktadır. PC normal hücrelerin membranlarında bulunmazken kompleman veya bazı fosfolipazlar aracılığı ile ölmüş hasarlı hücrelerin yüzeyinde exprese olmaktadır<sup>75</sup>.(şekil 2)



**Şekil 1:** CRP'nin üç boyutlu pentamerik yapısı  
\* Kalsiyum iyonları sarı, fosfokolin yeşil renkte gösterilmiştir



Şekil 2. CRP ligandları

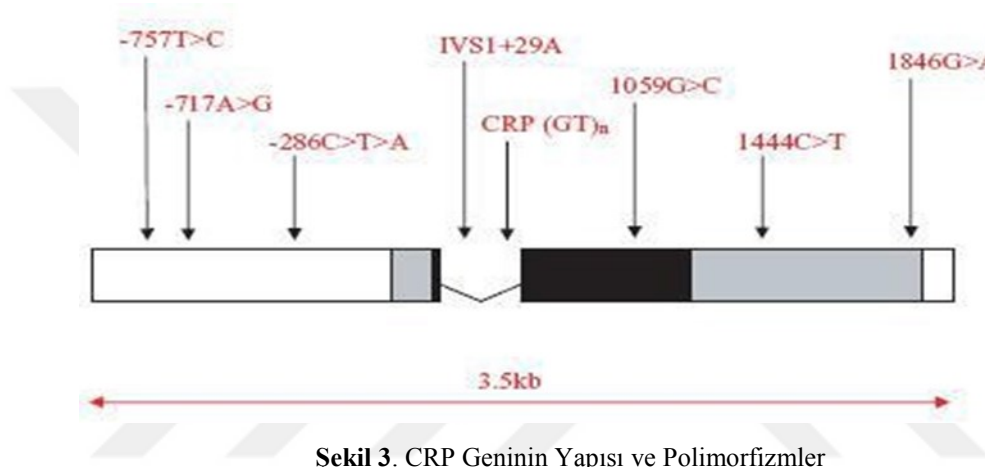
CRP'nin prototip ligandı PC olup, bazı bakteriyal hücre duvarlarında ve zarar görmüş hücre membranlarında yer almaktadır. CRP'nin PC'ye bağlanması komplemanı aktive edip, fagositoza yol açar. CRP ayrıca lökositler üzerindeki FcγRI ve FcγRIIa'ya bağlanır. FcγRI ve FcγRIIa uyarıcı reseptörler olup, fagositozu ve enflamatuar sitokin salınımını arttırmaları. FcγRIIb inhibitör bir reseptör olup, aktive edici sinyalleri engeller.

### 2.2.1. Dolaşımdaki CRP Seviyeleri

CRP'nin normal sınır değerleri 0-5 mg/l'dir. Sağlıklı bireylerde genellikle 5 mg/l altındadır. Doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerlerinde ani artışlar göstermektedir. Kalp hastalıklarında, infeksiyonlarda, malign tümörlerde, romatolojik hastalıklarda seviyesi artmaktadır. İnflamasyonun meydana geldiği durumlarda ilk 4-6 saat içerisinde seviyesi yükselmekte olup 36- 50 saat sonrasında 100-1000 katına kadar seviyede artış olmaktadır. İnflamasyonun sonlanmasını takip eden 3-7 gün içerisinde seviye normale dönmektedir. Dolayısı ile CRP inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan son derece önemli bir belirteçtir<sup>76</sup>.

### 2.2.2. CRP Geni ve Gen Polimorfizmleri

CRP geni 1q23 kromozomunda yer almaktadır. On sekiz rezidüelik bir sinyal peptidi ve nativ proteinin iki aminoasidi için kodlama bölgesini (ekzon 1) takiben 278 bp'lik bir intron ve geri kalan 204 rezidü için kodlama bölgesinden (ekzon 2) oluşmaktadır<sup>77</sup>. (Şekil 3) Aile ve ikiz çalışmaları CRP düzeylerinin %40'lara kadar genetik geçişi olabileceğini göstermektedir<sup>78</sup>.



Şekil 3. CRP Geninin Yapısı ve Polimorfizmler

CRP geninin şimdiye kadar tanımlanmış 84 tek nükleotid polimorfizmi(SNP) mevcuttur. Polimorfizmlerin kodlamaları (+) ve (-) şeklinde ATG kodonundaki pozisyona göre belirlenmiştir, ancak bunun yanında aynı polimorfizmi tanımlamak için çeşitli başka kodlamalar da mevcuttur. Literatürde değişik SNP'lerin CRP düzeyleriyle ilişkili olduğunu veya olmadığını gösteren veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda baktığımız SNP'ler ekson 2'de tanımlanan lösin/lösin 2667(rs1800947), ekson 1'de yer alan ve +1444 (rs1130864) ve rs1205'dir<sup>79</sup>.

### 2.2.3. Romatoid Artrit ve CRP

Serum CRP düzeyi, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır ve DAS28 skorunun bir parçasıdır<sup>80,81</sup>. CRP'nin RA patogenezi ve klinik karar verme göz önüne alındığında, genotip dağılımlarındaki farklılıklar RA'lı

hastalarda patogenezi için önemli etkilere sahip olabilir. CRP, kromozom 1q23 üzerinde bulunan CRP geni tarafından kodlanır. CRP, 2.3 kb'lik iki ekzondan oluşur. CRP seviyeleri genetik etki altındadır ve CRP geninde ve haplotiplerinde SNP'ler, aktif inflamasyonda CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir<sup>82</sup>. Bu alandaki çalışmaların çoğu, yüksek bazal CRP seviyeleri ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasında bulunan ilişki ile başlatılmıştır<sup>83</sup>.

Aile çalışmaları, kalıtsallığın CRP üzerinde etkisini kuvvetle göstermiştir. Tek nükleotid polimorfizimler, CRP'de yaygın görülen bir varyanttır ve her biri farklı yolla CRP düzeylerini etkiler. 3'un transtained-CRP bölgesi (UTR)de yer alan +1444CT SNP (rs1130864) ve T varyant alelinin C alelinde saptanan mutasyonlara göre daha yüksek CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir ve inflamatuvar durumlarda örneğin kardiyovasküler ve periodontal hastalıklarda artar<sup>84</sup>. CRP düzeyleri ile en tutarlı ilişkiyi gösteren polimorfizimlerden birisi rs1205(C> T) varyanttır. CRP geninde gösterilen diğer polimorfizimler; rs3093077, rs1130864, rs3093058, rs1800947 ve rs3091244'dir<sup>79</sup>.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan Afrika kökenli Amerikalılar arasında, CRP SNP'nin küçük aleli daha yüksek serum CRP seviyeleriyle, rs1205'in küçük aleli düşük CRP serum seviyeleri ile ilişkilidir<sup>85</sup>. CRP SNP'leri ile CRP seviyeleri arasındaki ilişki, Alzheimer hastalığı, kolorektal kanser, kronik böbrek hastalığında değerlendirilmiştir<sup>86,87-90</sup>. Ankilozan Spondilit gibi romatolojik hastalıklarda da CRP gen polimorfizimlerini CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur<sup>91-93</sup>. Yine Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada Takayasu arteriti ile CRP gen polimorfizimleri arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır<sup>94</sup>.

### 3. ARAÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipli olan, Uluslararası Çalışma Grubu'nun Romatoid Artrit hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan 120 RA hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve RA ile ilgili herhangi bir bulgu ve öyküsü olmayan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine kayıtlı ve onay formu dolduran, 100 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. Hasta grubunun %16,7'si erkek, %83,3'ü kadın, kontrol grubunun %25'i erkek, %75'i kadındır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanlığından etik kurul onayı alınmıştır. Hastalardan genetik çalışma için EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüpe kan örneği alındı. Kanlar hasta veya kontrol grubu için sağlıklı bireylerden günün herhangi bir saatinde alındı. Açlık veya tokluk ölçülecek olan parametreleri etkilememektedir. Alınan kan numuneleri serum CRP çalışması için kanın plazması ayrıldıktan sonra -70 °C'de ve diğer 2 EDTA'lı tüp ise CRP gen polimorfizmini çalışmak üzere -20 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

#### 3.2. DNA İzolasyonu

1,5 ml'lik epan Dorf tüplere 200 µl (mikrolitre) kan örneği 25 µl proteinaz K ve 200 µl lysis buffer (B3solüsyonu) eklendi ve 70° C de 12 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında epan Dorf lar üzerine 210µl etanol ilave edildi ve vorteksenerek karıştırıldı. Hazırladığımız her bir toplama tüpün üzerine birer kolon ilave edildi. Hazırlanan karışımdan epan Dorf tüplerdeki her bir kolon üzerine 600 µl kondu. Daha sonra 11000 devirde 1 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj sonrasında toplama tüpleri atılır, kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve her bir kolon üzerine 500 µl Wash Buffer(BW) ilave edilerek 11000'de santrifüj tekrarlandı. Santrifüj sonrasında toplama tüpleri atılarak, kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve her bir kolon üzerine 600 µl Wash Buffer (B5: 12 ml'lik wash



buffer üzerine 48 ml etanol ilave edilerek hazırlanan yıkama solüsyonu) konuldu ve 11000'de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kolonlar 1,5 µl'lik epandorflara yerleştirilerek ve üzerine 70° de ısıtılmış olan Elution Buffer (BE) 100µl ilave edildi. 11000'de 1 dakika santrifüj edildi. Epandorf tüplere toplanan DNA örnekleri çalışma yapılıncaya kadar -20° de muhafaza edildi.

### **3.3. Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

Nükleik asit çoğalmasıyla eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle, kısa sürede kantitatif sonuç verebilen bir PCR yöntemidir. Real-Time PCR metodu DNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılar. DNA parçasının çoğaltılmak istenilen bölgesi özel bir bölge ise bu bölgenin saptanmasında floresan işaretli problar kullanılır. Taq Man sisteminde 5' ve 3' uçlarından florokom maddelerle işaretli prob kullanılmaktadır. Taq Man prob yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. 3' uçtaki baskılayıcı florokom (TAMRA) boyası 5' uçtaki raportör florokom (FAM) boyasının sinyal oluşturmasını engellemektedir. Prob hedef DNA'ya bağlanma durumunda bile floresan sinyal ölçümü düşüktür. Çoğaltma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerinde primerler bağlanma bölgeleri arasında "Taq Man" problar bağlanırlar. Primerlerin bağlanmasının ardından yeni zincir oluşmaya başlar. Probun bağlı olduğu bölgeye gelindiğinde Taq DNA polimeraz enzimi 5'-3' nükleaz aktivitesi ile raportör florokom probdan ayırır. Serbest hale geçen FAM sinyal oluşturur. Her bir döngüde ürün çoğaltımı arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder. Real-Time PCR yöntemi ile eş zamanlı, hızlı sonuç alınması ve nonspesifik bağlanma olmaması nedeniyle ikinci bir tekniğe ihtiyaç duyulmaması önemli avantajlardır<sup>95</sup>.

#### **3.3.1. TagSNP Selection and Genotyping**

Bu çalışmadaki CRP genine ait SNP genotiplendirmesi hakkındaki bilgiyi Thermo- Fisher SCIENTIFIC resmi sitesini kullanarak elde ettik.

**Tablo 3.** CRP gen polimorfizmleri

SNP ID	LOKALİZASYON	BAĞLAM DİZİSİ	FENOTİP	POLİMORFİZİM
RS1205	Kromozom 1:159712443	(C/T)	MIM:123260	C/T Transition Substitution
RS1800947	Kromozom 1:159713648	(C/G)	MIM:123260	C/G Transversion Substitution
RS1130864	Kromozom 1:159713301	(A/G)	MIM:123260	A/G Transition Substitution

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortalama  $\pm$  Standart sapma ya da medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ve histogram grafikleri ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda T testi ve Tek yönlü Anova testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız 45'i erkek 175'i kadın olmak üzere toplam 220 katılımcının verileri ile gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Romatoloji Polikliniği'nde takipli olan EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterlerini karşılayan RA hastaları arasından rastgele seçilen 120 RA hastasından oluşmaktaydı. Kontrol grubu 100 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Çalışma ve kontrol gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı benzerdir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı

		Gruplar				p
		Hasta		Kontrol		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	20	(16,7)	25	(25,0)	0,127 <sup>a</sup>
	Kadın	100	(83,3)	75	(75,0)	
Yaş (Ort ± SS)		56,4	± 9,7	54,4	± 5,4	0,052 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Bağımsız gruplarda T testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hastaların %16,7'si erkek, %83,3'ü kadındır. Hasta grubunun yaş ortalaması 56,4 ± 9,7, ilk semptom yaş ortalaması 43,4 ± 9,7, tanı yaş ortalaması 47,2 ± 10,2, tanıda gecikme süresi ortalaması 3,9 ± 3,3 yıldır. Hastaların %37,5'inde sigara kullanımı, %17,5'inde aile öyküsü mevcuttur. On üç hastada (%10,8) kullanılan ilaç biyolojik ajanlar, 107 hastada (%89,2) ise konvansiyonel DMARD'lardır. Hastaların %12,5'inde akciğer tutulumu mevcut olup %30,0'u aktif hastalık zamanında DAS-28>5,1 pozitiftir. Hastaların %91,2'i aktif hastalık zamanında, %26,3'ü tedavi sonrası kontrollerde CRP'si pozitif saptanmıştır. Hastaların %77,5'i RF, %72,9'u Anti-CCP pozitif, %22,0'ı ANA, %3,9'u Anti-SSA ve %1,0'i Anti-SSB pozitif saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	n	(%)
Cinsiyet	Erkek	20 (16,7)
	Kadın	100 (83,3)
Yaş*		56,4 ± 9,7
İlk semptom yaşı*		43,4 ± 9,7
Tanı yaşı*		47,2 ± 10,2
Tanıda gecikme süresi*		3,9 ± 3,3
Sigara kullanımı	Var	45 (37,5)
	Yok	75 (62,5)
Aile öyküsü	Var	21 (17,5)
	Yok	99 (82,5)
Kullandığı ilaç	Biyolojik	13 (10,8)
	Konvansiyonel	107 (89,2)
DAS-28 >5,1	Pozitif	36 (30,0)
	Negatif	84 (70,0)
Akciğer tutulumu	Var	15 (12,5)
	Yok	105 (87,5)
İlk CRP >0,8	Pozitif	109 (91,2)
	Negatif	11 (8,8)
Son CRP >0,8	Pozitif	32 (26,3)
	Negatif	88 (73,7)
RF	Pozitif	93 (77,5)
	Negatif	27 (22,5)
Anti-CCP	Pozitif	78 (72,9)
	Negatif	29 (27,1)
ANA	Pozitif	24 (22,0)
	Negatif	85 (78,0)
Anti-SSA	Pozitif	4 (3,9)
	Negatif	99 (96,1)
Anti-SSB	Pozitif	1 (1,0)
	Negatif	102 (99,0)

\* Ölçümsel verilerde ortalama ± standart sapma verileri sunulmakta olup veriler yıl cinsindedir.

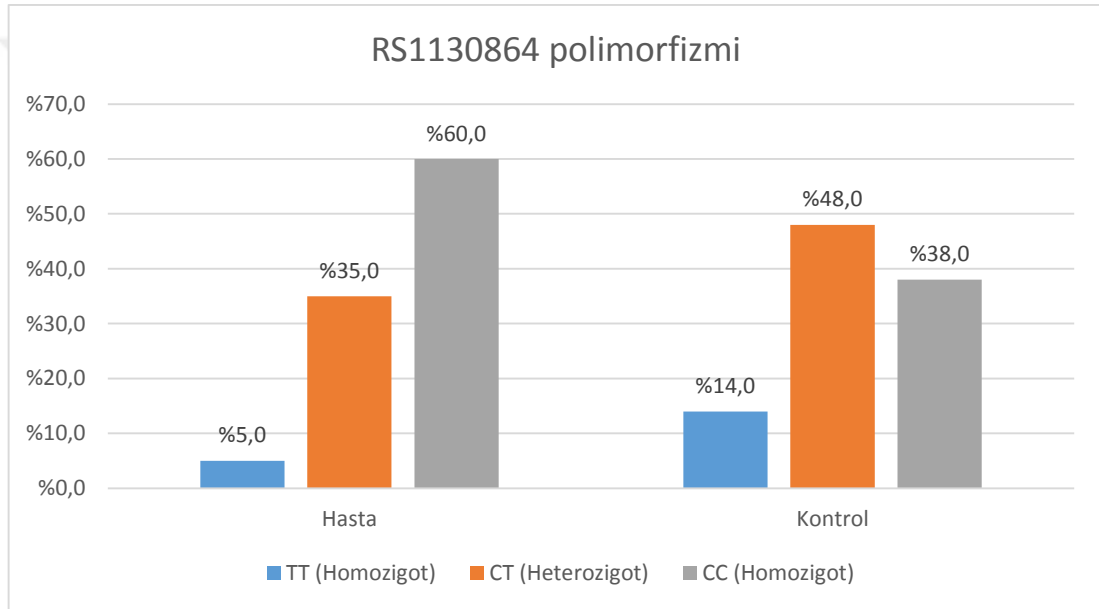
Hasta ve kontrol grubunun CRP genotipi ve alleli Hardy-Weinberg dengesindedir.

Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizmlerinin dağılımları incelendiğinde RS1130864 polimorfizmi ile anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta grubunda TT Homozigot ve CT Heterozigot vakaların oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,002). RS1205 polimorfizmi ve RS1800947 polimorfizmi ile çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 6).

**Tablo 6.** Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizmlerinin dağılımları

		Gruplar				p <sup>a</sup>
		Hasta		Kontrol		
		n	(%)	n	(%)	
RS1205 polimorfizmi	TT (Homozigot)	15	(12,5)	17	(17,0)	0,429
	CT (Heterozigot)	55	(45,8)	38	(38,0)	
	CC (Homozigot)	50	(41,7)	45	(45,0)	
RS1130864 polimorfizmi	TT (Homozigot)	6	(5,0)	14	(14,0)	<b>0,002</b>
	CT (Heterozigot)	42	(35,0)	48	(48,0)	
	CC (Homozigot)	72	(60,0)	38	(38,0)	
RS1800947 polimorfizmi	CC (Homozigot)	11	(9,2)	7	(7,0)	0,559
	CG (Heterozigot)	109	(90,8)	93	(93,0)	

<sup>a</sup> Ki-kare testi



**Şekil 4.** Çalışma gruplarına göre RS1130864 gen polimorfizmlerinin dağılımları

Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizmlerindeki allellerin dağılımları incelendiğinde RS1130864 polimorfizmi ile anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta grubunda RS1130864 T allel oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). RS1205 ve RS1800947 polimorfizmlerindeki allel frekansları çalışma gruplarına göre benzerdir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışma gruplarına göre CRP gen polimorfizimlerindeki allellerin dağılımları

		Gruplar				p*
		Hasta		Kontrol		
		n	(%)	n	(%)	
RS1205 allel dağılımı	T	85	(35,4)	72	(36,0)	0,899
	C	155	(64,6)	128	(64,0)	
RS1130864 allel dağılımı	T	54	(22,5)	76	(38,0)	<0,001
	C	186	(77,5)	124	(62,0)	
RS1800947 allel dağılımı	G	109	(45,4)	93	(46,5)	0,820
	C	131	(54,6)	107	(53,5)	

\* Ki-kare testi

Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1205 polimorfizmi oranları incelenmiş olup incelenen parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8.** Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1205 polimorfizmi oranlarının incelenmesi

		RS1205 polimorfizmi						p
		TT		CT		CC		
		(Homozigot)	(Heterozigot)	(Homozigot)	(Heterozigot)	(Homozigot)	(Heterozigot)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sigara kullanımı	Var	3	(6,7)	21	(46,7)	21	(46,7)	0,301 <sup>a</sup>
	Yok	12	(16,0)	34	(45,3)	29	(38,7)	
Aile öyküsü	Var	2	(9,5)	10	(47,6)	9	(42,9)	0,902 <sup>a</sup>
	Yok	13	(13,1)	45	(45,5)	41	(41,4)	
Kullandığı ilaç	Biyolojik	0	(0,0)	7	(53,8)	6	(46,2)	0,350 <sup>a</sup>
	Konvansiyonel	15	(14,0)	48	(44,9)	44	(41,1)	
DAS-28 >5,1	Pozitif	4	(11,1)	17	(47,2)	15	(41,7)	0,951 <sup>a</sup>
	Negatif	11	(13,1)	38	(45,2)	35	(41,7)	
İlk CRP >0,8	Pozitif	14	(12,8)	52	(47,7)	43	(39,4)	0,329 <sup>b</sup>
	Negatif	1	(9,1)	3	(27,3)	7	(63,6)	
Son CRP >0,8	Pozitif	3	(10,7)	12	(42,9)	13	(46,4)	0,834 <sup>a</sup>
	Negatif	12	(13,0)	43	(46,7)	37	(40,2)	
RF	Pozitif	10	(10,8)	43	(46,2)	40	(43,0)	0,548 <sup>a</sup>
	Negatif	5	(18,5)	12	(44,4)	10	(37,0)	
Anti-CCP	Pozitif	10	(12,8)	37	(47,4)	31	(39,7)	0,842 <sup>a</sup>
	Negatif	5	(17,2)	13	(44,8)	11	(37,9)	
ANA	Pozitif	0	(0,0)	13	(54,2)	11	(45,8)	0,103 <sup>a</sup>
	Negatif	14	(16,5)	38	(44,7)	33	(38,8)	
Anti-SSA	Pozitif	1	(25,0)	1	(25,0)	2	(50,0)	0,500 <sup>b</sup>
	Negatif	13	(13,1)	45	(45,5)	41	(41,4)	
Anti-SSB	Pozitif	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,136 <sup>b</sup>
	Negatif	13	(12,7)	46	(45,1)	43	(42,2)	
Akciğer tutulumu	Var	1	(6,7)	6	(40,0)	8	(53,3)	0,562 <sup>a</sup>
	Yok	14	(13,3)	49	(46,7)	42	(40,0)	

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Fisher testi

RS1205 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 9).

**Tablo 9.** RS1205 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi

	RS1205 polimorfizmi						p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)		CT (Heterozigot)		CC (Homozigot)		
	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)		
İlk semptom yaşı	40,0	(30,0 -47,0)	45,0	(40,0 -50,0)	42,0	(37,0 -48,0)	0,217
Tanı yaşı	45,0	(32,0 -52,0)	50,0	(43,0 -55,0)	47,0	(40,0 -54,0)	0,211
Tanıda gecikme süresi	2,0	(0,0 -4,0)	3,0	(2,0 -7,0)	3,0	(1,0 -5,0)	0,284

<sup>a</sup>Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil), \* Süreler yıl olarak sunulmuştur.

RS1205 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** RS1205 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi

	RS1205 polimorfizmi						p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)		CT (Heterozigot)		CC (Homozigot)		
	Ort ± SS		Ort ± SS		Ort ± SS		
DAS-28 (Skor)	4,89	± 0,52	4,83	± 0,56	4,80	± 0,50	0,862
HB	12,8	± 1,4	12,7	± 1,4	13,2	± 1,1	0,186
WBC (mm <sup>3</sup> )	6905	± 1527	7739	± 1747	7882	± 2174	0,221
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	290800	± 56915	308473	± 80676	289260	± 68072	0,372

<sup>a</sup>Tek Yönlü ANOVA testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

RS1205 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 11). Benzer şekilde RS1205 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeyleri incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 12).

**Tablo 11.** RS1205 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi

	RS1205 polimorfizmi									p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)			CT (Heterozigot)			CC (Homozigot)			
	Ortanca (IQR)			Ortanca (IQR)			Ortanca (IQR)			
İlk ESR (mm/saat)	37,0	(26,0	-56,0)	37,0	(27,0	-54,0)	39,5	(28,0	-50,0)	0,903
Son ESR (mm/saat)	11,0	(6,0	-18,0)	13,0	(6,0	-17,0)	10,0	(5,0	-16,0)	0,579
İlk CRP (mg/dl)	1,8	(1,3	-2,8)	2,6	(1,6	-7,0)	3,6	(1,7	-7,9)	0,081
Son CRP (mg/dl)	0,6	(0,1	-0,7)	0,4	(0,3	-0,7)	0,4	(0,2	-0,8)	0,963
Kreatinin (mg/dl)	0,60	(0,50	-0,67)	0,61	(0,50	-0,79)	0,62	(0,52	-0,72)	0,799
RF (IU/ml)	28	(9	-108)	84	(25	-250)	88	(25	-261)	0,276
Anti(CCP (IU/ml)	197	(17	-1000)	162	(16	-1000)	146	(18	-1000)	0,951

<sup>a</sup> Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil)

**Tablo 12.** RS1205 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi

	RS1205 allel dağılımı				p	
		T		C		
		n	(%)	n		(%)
İlk CRP >0,8	Pozitif	81	(93,1)	137	(89,5)	0,358 <sup>a</sup>
	Negatif	6	(6,9)	16	(10,5)	
Son CRP >0,8	Pozitif	19	(21,8)	37	(24,2)	0,680 <sup>a</sup>
	Negatif	68	(78,2)	116	(75,8)	
İlk CRP (mg/dl)		2,6	(1,5-4,9)	3,0	(1,5-7,0)	0,436 <sup>b</sup>
Son CRP (mg/dl)		0,5	(0,2-0,7)	0,4	(0,2-0,7)	0,860 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Mann Whitney U testi, \*sayı yüzde yerine ortanca interquartile range (25-75 persantil) verileri sunulmaktadır.

Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1130864 polimorfizmi oranları incelenmiş olup akciğer tutulumu ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre TT homozigot vakaların oranı daha yüksek, CT heterozigot ve CC homozigot bireylerin oranı daha düşük bulunmuştur (p:0,017). İncelenen diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 13).



**Tablo 13.** Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1130864 polimorfizmi oranlarının incelenmesi

		RS1130864 polimorfizmi						p
		TT		CT		CC		
		(Homozigot)		(Heterozigot)		(Homozigot)		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sigara kullanımı	Var	3	(6,7)	18	(40,0)	24	(53,3)	0,448 <sup>a</sup>
	Yok	3	(4,0)	24	(32,0)	48	(64,0)	
Aile öyküsü	Var	1	(4,8)	9	(42,9)	11	(52,4)	0,714 <sup>a</sup>
	Yok	5	(5,1)	33	(33,3)	61	(61,6)	
Kullandığı ilaç	Biyolojik	1	(7,7)	4	(30,8)	8	(61,5)	0,775 <sup>a</sup>
	Konvansiyonel	5	(4,7)	38	(35,5)	64	(59,8)	
DAS-28 >5,1	Pozitif	2	(5,6)	11	(30,6)	23	(63,9)	0,793 <sup>a</sup>
	Negatif	4	(4,8)	31	(36,9)	49	(58,3)	
İlk CRP >0,8	Pozitif	5	(4,6)	38	(34,9)	66	(60,6)	0,625 <sup>a</sup>
	Negatif	1	(9,1)	4	(36,4)	6	(54,5)	
Son CRP >0,8	Pozitif	1	(3,6)	12	(42,9)	15	(53,6)	0,659 <sup>a</sup>
	Negatif	5	(5,4)	30	(32,6)	57	(62,0)	
RF	Pozitif	5	(5,4)	34	(36,6)	54	(58,1)	0,807 <sup>a</sup>
	Negatif	1	(3,7)	8	(29,6)	18	(66,7)	
Anti-CCP	Pozitif	3	(3,8)	29	(37,2)	46	(59,0)	0,804 <sup>a</sup>
	Negatif	2	(6,9)	11	(37,9)	16	(55,2)	
ANA	Pozitif	1	(4,2)	10	(41,7)	13	(54,2)	0,858 <sup>a</sup>
	Negatif	5	(5,9)	30	(35,3)	50	(58,8)	
Anti-SSA	Pozitif	0	(0,0)	2	(50,0)	2	(50,0)	0,714 <sup>a</sup>
	Negatif	6	(6,1)	35	(35,4)	58	(58,6)	
Anti-SSB	Pozitif	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	>0,999 <sup>a</sup>
	Negatif	6	(5,9)	37	(36,3)	59	(57,8)	
Akciğer tutulumu	Var	3	(20,0)	4	(26,7)	8	(53,3)	<b>0,017<sup>b</sup></b>
	Yok	3	(2,9)	38	(36,2)	64	(61,0)	

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Fisher testi

RS1130864 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** RS1130864 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi

	RS1130864 polimorfizmi						p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)		CT (Heterozigot)		CC (Homozigot)		
	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)		
İlk semptom yaşı	50,0	(48,0 -52,0)	43,5	(37,0 -50,0)	42,0	(38,0 -49,5)	0,154
Tanı yaşı	56,0	(52,0 -58,0)	47,0	(38,0 -54,0)	47,0	(42,0 -52,5)	0,061
Tanıda gecikme süresi	5,5	(3,0 -8,0)	2,0	(1,0 -5,0)	3,0	(1,0 -6,0)	0,279

<sup>a</sup> Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil) \* Süreler yıl olarak sunulmuştur.

RS1130864 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 15).

**Tablo 15.** RS1130864 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi

	RS1130864 polimorfizmi						p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)		CT (Heterozigot)		CC (Homozigot)		
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
DAS-28 (Skor)	4,80	± 0,65	4,70	± 0,55	4,90	± 0,50	0,140
HB	13,1	± 1,1	12,9	± 1,3	12,9	± 1,3	0,952
WBC (mm <sup>3</sup> )	9857	± 2892	7383	± 1954	7696	± 1718	0,120
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	286833	± 112136	293738	± 64189	301847	± 75070	0,789

<sup>a</sup> Tek Yönlü ANOVA testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

RS1130864 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 16). Benzer şekilde RS1130864 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeyleri incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 17).

**Tablo 16.** RS1130864 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi

	RS1130864 polimorfizmi									p <sup>a</sup>
	TT (Homozigot)			CT (Heterozigot)			CC (Homozigot)			
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
İlk ESR (mm/saat)	40,5	(21,0 -59,0)	34,5	(24,0 -51,0)	39,5	(28,5 -53,0)	0,314			
Son ESR (mm/saat)	11,5	(3,0 -15,0)	11,0	(5,0 -17,0)	11,5	(6,0 -17,5)	0,943			
İlk CRP (mg/dl)	7,5	(4,3 -30,7)	2,6	(1,7 -5,1)	2,8	(1,4 -4,9)	0,162			
Son CRP (mg/dl)	0,2	(0,1 -0,5)	0,5	(0,3 -0,9)	0,5	(0,2 -0,7)	0,339			
Kreatinin (mg/dl)	0,68	(0,53 -0,77)	0,63	(0,50 -0,80)	0,61	(0,50 -0,69)	0,686			
RF (IU/ml)	69	(22 -159)	137	(30 -324)	61	(10 -215)	0,214			
Anti(CCP (IU/ml)	122	(11 -741)	84	(15 -815)	201	(18 -1000)	0,664			

<sup>a</sup> Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil)

**Tablo 17.** RS1130864 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi

	RS1130864 allel dağılımı				p	
	T		C			
	n	(%)	n	(%)		
İlk CRP >0,8	Pozitif	62	(88,6)	156	(91,8)	0,436 <sup>a</sup>
	Negatif	8	(11,4)	14	(8,2)	
Son CRP >0,8	Pozitif	14	(20,0)	42	(24,7)	0,433 <sup>a</sup>
	Negatif	56	(80,0)	128	(75,3)	
İlk CRP (mg/dl)		2,7	(1,6-7,0)	2,8	(1,5-5,0)	0,811 <sup>b</sup>
Son CRP (mg/dl)		0,4	(0,2-0,7)	0,5	(0,2-0,7)	0,502 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Mann Whitney U testi \*sayı yüzde yerine ortanca interquartile range (25-75 persantil) verileri sunulmaktadır.

Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1800947 polimorfizmi oranları incelenmiş olup incelenen parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18.** Sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre RS1800947 polimorfizmi oranlarının incelenmesi

		RS1800947 polimorfizmi				p <sup>a</sup>
		CC (Homozigot)		CG (Heterozigot)		
		n	(%)	n	(%)	
Sigara kullanımı	Var	4	(8,9)	41	(91,1)	0,605
	Yok	7	(9,3)	68	(90,7)	
Aile öyküsü	Var	2	(9,5)	19	(90,5)	0,610
	Yok	9	(9,1)	90	(90,9)	
Kullandığı ilaç	Biyolojik	1	(7,7)	12	(92,3)	0,661
	Konvansiyonel	5	(9,3)	97	(90,7)	
DAS-28 >5,1	Pozitif	3	(8,3)	33	(91,7)	0,570
	Negatif	8	(9,5)	76	(90,5)	
İlk CRP >0,8	Pozitif	10	(9,2)	99	(90,8)	0,735
	Negatif	1	(9,1)	10	(90,9)	
Son CRP >0,8	Pozitif	5	(17,9)	23	(82,1)	0,080
	Negatif	6	(6,5)	86	(93,5)	
RF	Pozitif	8	(8,6)	85	(91,4)	0,469
	Negatif	3	(11,1)	24	(88,9)	
Anti-CCP	Pozitif	5	(6,4)	73	(93,6)	0,094
	Negatif	5	(17,2)	24	(82,8)	
ANA	Pozitif	2	(8,3)	22	(91,7)	0,547
	Negatif	9	(10,6)	76	(89,4)	
Anti-SSA	Pozitif	0	(0,0)	4	(100,0)	0,660
	Negatif	10	(10,1)	89	(89,9)	
Anti-SSB	Pozitif	0	(0,0)	1	(100,0)	0,903
	Negatif	10	(9,8)	92	(90,2)	
Akciğer tutulumu	Var	1	(6,7)	14	(93,3)	0,587
	Yok	10	(9,5)	95	(90,5)	

<sup>a</sup>Fisher Testi

RS1800947 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 19).

**Tablo 19.** RS1800947 polimorfizmine göre ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin incelenmesi

	RS1800947 polimerimi						p <sup>a</sup>
	CC (Homozigot)			CG (Heterozigot)			
	Ortanca (IQR)			Ortanca (IQR)			
İlk semptom yaşı	40,0	(35,0	-52,0)	45,0	(40,0	-50,0)	0,616
Tanı yaşı	45,0	(41,0	-53,0)	48,0	(42,0	-53,0)	0,764
Tanıda gecikme süresi	4,0	(2,0	-8,0)	3,0	(1,0	-5,0)	0,276

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil) \* Süreler yıl olarak sunulmuştur.

RS1800947 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 20).

**Tablo 20.** RS1800947 polimorfizmine göre DAS-28 Skoru ve hemogram sonuçlarının incelenmesi

	RS1800947 polimorfizmi				p <sup>a</sup>
	CC (Homozigot)		CG (Heterozigot)		
	Ort ± SS		Ort ± SS		
DAS-28 (Skor)	4,97	± 0,59	4,81	± 0,52	0,350
HB	13,5	± 1,3	12,9	± 1,3	0,109
WBC (mm <sup>3</sup> )	7553	± 1612	7709	± 1958	0,799
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	315182	± 87134	296550	± 71693	0,422

<sup>a</sup>Bağımsız gruplarda T testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

RS1800947 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo ). RS1800947 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeyleri incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 22).

**Tablo 21.** RS1800947 polimorfizmine göre biyokimya test sonuçlarının incelenmesi

	RS1800947 polimorfizmi						p <sup>a</sup>
	CC (Homozigot)			CG (Heterozigot)			
	Ortanca (IQR)			Ortanca (IQR)			
İlk ESR (mm/saat)	36,0	(26,0	-49,0)	38,0	(27,0	-52,0)	0,314
Son ESR (mm/saat)	10,0	(5,0	-14,0)	13,0	(6,0	-17,0)	0,943
İlk CRP (mg/dl)	3,1	(1,5	-7,4)	2,8	(1,5	-5,1)	0,162
Son CRP (mg/dl)	0,7	(0,6	-1,1)	0,4	(0,2	-0,7)	0,339
Kreatinin (mg/dl)	0,61	(0,43	-0,98)	0,61	(0,50	-0,71)	0,686
RF (IU/ml)	61	(9	-161)	83	(25	-252)	0,214
Anti(CCP (IU/ml)	45	(5	-1000)	163	(24	-1000)	0,664

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi, IQR: Interquartile Range (25-75 persantil)

**Tablo 22.** RS1800947 allel dağılımına göre CRP sonuçları ve düzeylerinin incelenmesi

	RS1800947 allel dağılımı				p	
	G		C			
	n	(%)	n	(%)		
İlk CRP (Sonuç)	Pozitif	94	(90,4)	124	(91,2)	0,833 <sup>a</sup>
	Negatif	10	(9,6)	12	(8,8)	
Son CRP (Sonuç)	Pozitif	24	(23,1)	32	(23,5)	0,935 <sup>a</sup>
	Negatif	80	(76,9)	104	(76,5)	
İlk CRP (mg/dl)*		3,0	(1,6-7,0)	2,8	(1,5-5,0)	0,674 <sup>b</sup>
Son CRP (mg/dl)*		0,4	(0,2-0,7)	0,5	(0,2-0,7)	0,833 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Mann Whitney U testi, \*sayı yüzde yerine ortanca interquartile range (25-75 persantil) verileri sunulmaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız Türkiyede Romatoid artritli hastalarda CRP gen polimorfizmin sıklığının ve klinik etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda bu oranların diğer popülasyonlarla karşılaştırılarak, yeni polimorfizmlerin ortaya çıkarılması ve elde edilen verilerin bilgi bankasına eklenerek bilime katkı sağlanması amaçlanmıştır. CRP geni 1q23 kromozomunda yer almaktadır. On sekiz rezidüel bir sinyal peptidi ve nativ proteinin iki aminoasidi için kodlama bölgesini (ekzon 1) takiben 278 bp'lik bir intron ve geri kalan 204 rezidü için kodlama bölgesinden (ekzon 2) oluşmaktadır<sup>77</sup>. Aile ve ikiz çalışmaları CRP düzeylerinin %40'lara kadar genetik geçişi olabileceğini göstermektedir<sup>78</sup>. CRP lokusundaki genetik varyantlar serum CRP seviyelerini etkileyebilir. Literatürde değişik SNP'lerin CRP düzeyleriyle ilişkili olduğunu veya olmadığını gösteren veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda baktığımız SNP'ler ekson 2de tanımlanan lösin/lösin 2667(rs1800947), ekson 1de yer alan +1444 (rs1130864) ve rs1205'dir<sup>79</sup>.

Genetik etkinin önemi açısından, literatürde çok değişken çalışmalar vardır. Örneğin, Brull ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi çalışmasında, rs1130864'ün ortak aleli için homozigot olan bireyler, heterozigotlardan %20 daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir<sup>96</sup>. Buna karşılık Suk ve arkadaşları, miyokard enfarktüsünü takiben CRP seviyelerindeki artışı inceleyen çalışmasında, düşük ve yüksek CRP konsantrasyonları ile ilişkili genotipler arasında neredeyse %600 fark gördü ( 11'e karşı 77 mg /l)<sup>97</sup>. CRP genotiplerinin serum CRP seviyelerine etkisi yaklaşık % 50 farktan, % 500'den fazla bir fark arasında değişkenlik göstermiştir. Bu değişkenlik çalışmanın konusu ve hangi SNP veya haplotipin incelendiğine bağlı olarak değişiyor<sup>98,99,100</sup>.

Benjamin Rhodes ve arkadaşlarının 2010 yılında İngiltere'de yapmış olduğu RA'da CRP genotiplerinin CRP serum seviyelerine etkisi ve klinik yorumlanması çalışmasında, İngiltere'de 281 RA hastası kohort 1 olup, kohort 2 de Yeni Zelanda ve Avustralya'dan alınan 414 RA hastası çalışılmıştır. Genotiplenen altı SNP rs2808632, rs3093059, rs1800947, rs1205, rs876538 ve rs11265257 idi. Hem rs1205 hemde rs1800947, düşük bazal CRP seviyesi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir<sup>101</sup>. Bizim çalışmamızda baktığımız rs1130864, rs1205, rs1800947 CRP SNP'leri bazal serum

CRP seviyeleri ile arasında anlamlı ilişki saptamadık. Benjamin Rhodes ve arkadaşlarının çalışmasında her iki kohort toplam hasta sayısında rs1205 genotip CC % 43, CT % 45, TT % 12 saptanmış. Bizim çalışmamızda hasta grubunda rs1205 genotip CC % 41,7, CT %45,8, TT % 12,5 saptadık. Rhodes ve arkadaşlarının çalışmasında her ne kadar beyaz Avrupa soyları bildirilmiş olsa da özellikle Kuzey ve Güney yarım kürelerden alınan hastalar arasında küçük farklılıklar olabileceğini ve serum CRP seviyesi % 8 hastada çok yüksek olması ( $> 50 \text{ mg / l}$ ) çalışmanın sınırlamaları olarak gösterilmiştir. Genetik etkinin rolü, enflamatuar hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik olarak önemli bir etkiye sahiptir ve bu da tedavi seçimine karar vermeyi etkileyebilir. Genetik etki potansiyelini hesaba katmamak, düşük CRP ile ilişkili genetik değişkenler taşıdıkları için hastaların uygun olmayan tedavi almasına neden olabilir.

Christian Gytz ve arkadaşlarının 2014 yılında Danimarka'da 315 RA hastasının CRP genotip birlikliklerinin CRP seviyesi ve DAS28 skorları ile arasındaki ilişkisini yedi CRP SNP kullanarak araştırmış. Çalışılan yedi CRP SNP rs11265257, rs1130864, rs1205, rs1800947, rs2808632, rs3093077 ve rs876538 idi. Rs1205 TT homozigot bazal serum CRP seviyesi ile düşük değerlerle ilişkili saptanmış(p:0.03). Bazal serum CRP düzeyleri ile diğer SNP'ler arasında ilişki saptanmamış. Yedi CRP SNP'nin DAS28 skoru ile arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş. Bu nedenle, bu çalışma RA'da enflamatuar aktivite için temel parametre olan DAS28'in, CRP gen varyantları için ayarlama olmadan klinik karar vermede kullanılabileceğini göstermektedir<sup>102</sup>. Bizim çalışmamızda baktığımız rs1130864, rs1205, rs1800947 CRP SNP'leri DAS28 skoru ve başlangıç CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda Türk popülasyonu incelenmiş olup Kuzey Avrupa atalarına sahip ailelerde polimorfizmlerin farklı seyretmesi gibi ırksal farklılıklar polimorfizmlerin sıklığını etkilemiş olabilir.

CRP lokusundaki bazal CRP üretimini etkileyen değişkenler olduğu ve bu nedenle bir popülasyondaki bazal seviyeler değişebileceği ve bunun RA hastaları için potansiyel olarak önemli sonuçları olduğu belirten çalışmalar mevcuttur. Anti-TNF ilaçlarla tedavi için uygunluk, akut faz inflamasyonunun bir belirteci olan CRP'yi içeren DAS28 skoruyla belirlenir. Bu nedenle eğer CRP lokusundaki genetik polimorfizmler CRP seviyelerini etkiliyorsa, özellikle düşük CRP üretimiyle ilişkili genotipi taşıyan

hastalarda önemli olan tedavi kararlarını etkileyebilir ve anti-TNF tedaviye başlamak daha uzun zaman alabilir<sup>103</sup>.

Darren plant ve arkadaşları 2012 yılında İngiltere’de 599 RA hastasıyla serum CRP seviyesi ile CRP gen polimorfizm arasındaki ilişkiyi ve anti-TNF tedavisine yanıtı ile ilgili çalışmasında üç CRP SNP kullanarak çalışmış. Çalışılan SNP’ler rs1205, rs1800947, rs3091244 idi. *CRP* geninde araştırılan SNP’ler serum CRP seviyesi ve DAS28 skoru ile anlamlı ilişki saptanmamış<sup>103</sup>. Bu, CRP lokusundaki genetik varyasyonun, CRP genotipini belirlemeden anti-TNF tedavisinin uygunluğunu ve yanıtını belirlemede kullanılan DAS28-CRP’yi etkilemediğini göstermektedir. Bizim yaptığımız çalışmada’da rs1130864, rs1205, rs1800947 CRP SNP’leri DAS28 skoru ve başlangıç CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda DAS28 skoru CRP serum seviyesi ile hesaplanmıştır. Anti-TNF ilaç kullanan hastalarda’da kullanmayanlara göre CRP seviyesi ile CRP polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Maria I. Danıla ve arkadaşlarının 2015 yılında İngiltere’de yapmış olduğu, Romatoid artritli Afrika kökenli Amerikalılar’da CRP polimorfizminin, radyoloji şiddetindeki rolü ve CRP seviyesi ile arasındaki ilişkiyi 7 SNP çalışarak araştırmışlar. Çalışılan SNP’ler rs3093059, rs3093062, rs3091244, rs1417938, rs3093066, rs1205, rs2808630 idi. CLEAR 1 294 RA hastası ve CLEAR 2 407 RA hastası şeklinde iki kohort yapılmış. CLEAR 2 hastaları radyografik hasarı daha fazla, yaşlı, daha uzun hastalık süresi, otoantikör pozitifliği daha yüksek olduğu belirtilmiş. Ayrıca, konvansiyonel DMARD'ların ve biyolojik ajanların kullanımında farklılıklar vardı. CLEAR 1 hastaları 2000 ila 2005 arasındaki hastalar olup, hastaların nispeten düşük bir yüzdesi (~% 4) biyolojik ajanlar (etanersept, infliksimab ve anakinra) kullanmıştır. CLEAR 2 hastaları, 2006 ve 2011 arasındaki hastalar olup, bu nedenle katılımcıların daha yüksek bir yüzdesi (~% 36) biyolojik ajanlar (etanersept, infliksimab, anakinra, adalimumab, abatacept ve rituximab) kullandığı belirtilmiş. Afrika kökenli Amerikalılarda CLEAR 1 hasta grubunda CRP rs2808630, düşük radyografik hasarla ilişkisi bulunmuş. CLEAR 2 kohortunda CRP rs3093059, artmış plazma CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuş. Bu bulgular, RA'lı Afrika kökenli Amerikalılarda hastalık aktivitesinin ve eroziv hastalık riskinin değerlendirilmesi için önemli etkilere sahip olduğu belirtilmiştir<sup>104</sup>. Maria I. Danıla ve arkadaşlarının çalışmasında rs1205 ile CRP



seviyeleri arasında ilişki saptanmamış. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada'da rs1205, rs1130864 ve rs1800947 ile CRP seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bizim çalışmamızda kit teminindeki zorluktan dolayı rs3093059 ve rs2808630 polimorfizmi çalışılamamıştır.

Suk Danik ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada CRP genindeki yaygın genetik varyantların, akut koroner sendromu takiben plazma CRP seviyelerinde akut yükselme derecesi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmiştir. CRP'deki polimorfizmler sağlıklı erkek ve kadınlarda bazal CRP düzeyleri ile ilişkiliyken, genetik varyantlar ile CRP seviyesi arasındaki ilişki hakkında daha az şey bilinmektedir. CRP'de yedi yaygın genetik varyantı değerlendirmiş. Avrupalı Amerikalı 1827 hastada akut bir koroner sendromu takiben CRP seviyesinde yükselme ile ilişkilerini araştırmış. Rs3091244 homozigot AA genotipini taşıyan bireylerin, olmayanlara göre beş kat daha yüksek CRP seviyesine sahip olduğunu bildirmiştir<sup>105</sup>.

Dana C. Crawford ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması'nda CRP seviyeleri ile CRP SNP ilişkisi araştırılmış. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nden (NHANES III) 7159 kişide CRP genetik varyantları genotiplendirmişler. NHANES III, CRP de dahil olmak üzere yüzlerce fenotiple bağlantılı Amerikan popülasyonuna dayalı bir örnektir; bununla birlikte, bu araştırmada kullanılan CRP testi yüksek hassasiyetli bir CRP testi değildir ve katılımcıların% 65'inde (n = 4679) tespit seviyesinin altında CRP ölçümleri yapılmıştır. Bu sınırlamalara rağmen, genel popülasyondaki spesifik CRP SNP'ler ve serum CRP düzeyleriyle ilişkili haplotipleri tanımlamış. İki varyant, artmış serum CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiş: Hispanik olmayan siyahlarda SNP rs3093058 ve Hispanik olmayan siyah ve Meksika kökenli Amerikalılarda SNP rs3091244. Diğer iki SNP, hispanik olmayan siyah (rs1205 ve rs2808630) veya Meksikalı Amerikan (rs1205) serum CRP seviyelerinin azalmasıyla ilişkilendirildi. 7 SNP'den (ATTGCGA, TTAGCGA ve AAAGAGA) çıkan üç haplotip, Hispanik olmayan siyahlarda artan serum CRP seviyeleri ile ilişkilendirildi (P <0.01); Meksikalı Amerikalılarda 2 haplotip (ATTGCGA ve AAAGCGA) artmış seviyelerle ilişkiliydi (P <0.05); ve 1 haplotip (AAAGCGA), Hispanik olmayan beyazlarda artan seviyelerle ilişkilendirilmiş (P <0.03). CRP içindeki genetik varyasyon genel popülasyondaki serum CRP seviyeleri ile ilişkilidir ve yaygın koroner kalp hastalığı ile ilişkili

olabileceği belirtilmiş<sup>86</sup>. Yapmış olduğumuz çalışmada CRP SNP'leri ile CRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Coğrafi ve etnik farklılıkların CRP SNP sıklığını ve CRP seviyelerini etkilediği düşünülebilir.

Yapmış olduğumuz çalışmada rs1130864 polimorfizmi incelenmiş olup akciğer tutulumu ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre TT homozigot vakaların oranı daha yüksek, CT heterozigot ve CC homozigot bireylerin oranı daha düşük bulunmuştur(p:0,017). Rs1205 ve rs1800947 polimorfizmlerinde akciğer tutulumu ile anlamlı ilişki saptamadık. Rs1130864 polimorfizmi TT homozigotlarda fazla görülmesi hastalığın takibi ve anti-TNF tedavi kararını önemli ölçüde etkileyebilir. Akciğer tutulumu olan hastalarda tedaviye daha erken karar verilip etkili bir tedavi seçeneği oluşturabileceği düşünülebilir. Şu ana kadar RA akciğer tutulumu ile CRP gen polimorfizm ilişkisini araştıran tek çalışma bizim çalışmamız olmuştur.

RA patogenezinde epigenetik ve çevresel faktörlerin önemi bilinmektedir. Sigara kullanımı, diyet, obezite, enfeksiyonlar, mikrobiyatanın genetik yatkınlığı olan bireylerde RA gelişmesini tetikleyeceği düşünülmektedir. Doğal immün sistem intestinal, mukozal veya solunum yoluyla karşılaştığı mikrobiyaya veya patojen viral-bakteriyel antijenlerin RA patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir<sup>106</sup>.

CRP doğal immün sistemin bir parçasıdır ve bakteri antijenlerinin opsonizasyonunda rol oynar<sup>74</sup>. CRP SNP'leri ile CRP fonksiyonunu etkilediğine dair veri olmamakla birlikte RA patogenezindeki rolü araştırılmalıdır. Çalışmamızda akciğer tutulumu olan hastalarda rs1130864 TT homozigot oranının artmış olması, genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin önemini göstermektedir.

Çalışmamızın sonucunu etkileyecek bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunları özetleyecek olursak; öncelikle çalışmaya katılan hasta sayımız azdı. Ancak bazı örneklerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttu. Sağlıklı kontrollerde CRP seviyesine bakılmaması ve kit temin zorluğundan dolayı çalışmayı daha fazla kit ile yapılmamasıda çalışmanın kısıtlanmasıydı.

## 6. SONUÇLAR

1- Romatoid artrit hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında CRP gen polimorfizmi karşılaştırıldığında rs1130864 polimorfizminde RA hastalarında TT homozigot ve CT heterozigot anlamlı olarak sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuşken, rs1205 ve rs1800947 polimorfizm sıklığı sağlıklı ve RA hasta grubunda benzer oranda görülmekteydi.

2- CRP gen polimorfizmlerindeki allellerin dağılımları incelendiğinde rs1130864 hasta grubunda T allel oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

3- RA'nın klinik bulgularından akciğer tutulumu, rs1130864 polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre TT homozigot vakaların oranı daha yüksek, CT heterozigot ve CC homozigot vakaların oranı daha düşük görülmekteydi.

4- CRP gen polimorfizmleri ile CRP serum seviyeleri ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

5- CRP gen polimorfizmleri ile DAS28 skoru ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6- RA'nın diğer laboratuvar ve klinik özellikleri incelendiğinde polimorfizmler ile ilişki bulunmamıştır.

7- Yapılan çalışmalar sonucunda genel olarak RA hastalarında sağlıklı gruba göre CRP rs1130864 genotipi anlamlı olarak düşük bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar arası farklılıkların nedeni etnik farklılık ve yeteri kadar fazla olmayan hasta sayısı olabilir.

8- Tüm bulgular beraber ele alındığında, bu sonuçlar bize RA etiyopatogenezinde genetik çerçeveden CRP genlerinin de rolü olduğunu ve bu genlerde görülen polimorfizmlerin RA'da klinik ve laboratuvar bulgularının seyrini etkilediği görülmektedir. Bu konuda daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan epigenetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Spector TD.** Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **1990**; 16(3), p. 513-537.
2. **Peschken CA, Esdaile JM.** Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* **1999**; 28(6), p.368-391.
3. **Silman AJ, Pearson JE.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* **2002**; 4: p.265-272.
4. **Macgregor AJ, Silman AJ.** Classification and epidemiology. In: Hochberg M, Silman A, Eds Rheumatology 4<sup>th</sup> Ed St. Louis: Mosby, **2008**; p.755-761.
5. **Frestein G.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Sixth ed ed. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. H.E. Ruddy S, Sledge CB. **2001**; Philadelphia: WB Saunders, p. 921-966.
6. **Yarwood A, Huizinga TW, and Worthington J:** The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)* **2016**; p.199-209.
7. **Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* **1986**; 13: p. 899-902.
8. **Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al.** Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* **1993**; 32: p. 903-907.
9. **Fugger L, Svejgaard A.** Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. **2000**; 2(3), p. 208-211.
10. **Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al.** A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* **2004**; 75: p. 330–337.
11. **McInnes IB, and Schett G:** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **2011**; 365: p. 2205-2219.
12. **Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al.** Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism.* **2004**; 50(2), p. 380-386.

13. **Ansar Ahmed, S. M.J. Dauphinee, and N. Talal**, Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol*, **1985**; 134(1), p. 204-210.
14. **Klareskog, L. et al.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, **2006**; 54(1), p. 38-46.
15. **Mercado, F.B. et al.** Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*, **2001**; 72(6), p. 779-787.
16. **Klareskog, L. et al.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, **2006**; 54(1), p. 38-46.
17. **Chabaud, M. et al.**, Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*, **1998**; 161(1), p. 409-414.
18. **Brennan FM, McInnes IB.** Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* **2008**; 118, p. 3537-3545.
19. **Klareskog, L. et al.** Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol*, **2008**; 20(3), p. 300-305.
20. **Posalski J, W.M.** Articular and periarticular manifestations of established rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. **2009**, Philadelphia: Mosby. p. 49-61.
21. **Horsten NC, Ursum J, Roorda LD, Van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AF.** Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *Journal of rehabilitation medicine* **2010**; 42, p. 916-921.
22. **Hastings DE, Evans JA.** Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* **1975**; 57, p. 930-934.
23. **Gerber NJ, Dixon AS.** Synovial cysts and juxta-articular bone cysts. *Semin Arthritis Rheum* **1974**; 3, p. 323.
24. **Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J.** Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. **2018**; 27(6), p. 501-507.
25. **Turesson C, M.E.** Clinical features of rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations. Rheumatoid arthritis, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. **2009**, Philadelphia: Mosby. p. 62-67.

- 26. Del Rincon, I. and A. Escalante,** Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, **2003**; 5(4), p. 278-286.
- 27. Van Doornum, S. et al.** Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **2006**; 54(7), p. 2061-2068.
- 28. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T.** Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatology international* **2008**; 28, p. 951-957.
- 29. Roux C.** Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*, **2011**; 22(2), p. 421-433.
- 30. Van der Heijde, D.M. et al.** Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, **1988**; 17(4), p. 284-292.
- 31. Listing, J. et al.** HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J Rheumatol*, **2000**; 27(9), p. 2100-2109.
- 32. Shmerling, R.H. and T.L. Delbanco,** The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med*, **1991**; 91(5), p. 528-534.
- 33. Klareskog, L. et al.** Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol*, **2008**; 20(3); p. 300-305.
- 34. Fabien, N. et al.** Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol*, **2008**; 34(1), p. 40-44.
- 35. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M.** Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia: Lea and Febiger, **1993**; p. 841-860.
- 36. Morvan, J. et al.** Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10-year cohort. *J Rheumatol*, **2009**; 36(11), p. 2428-2434.
- 37. Emery, P. et al.** Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*, **2010**; 69(3), p. 510-516.
- 38. Aletaha D, Neogi T, Silman A.J.** 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Rheumatism* **2010**; 62, p. 2569-2581.
- 39. Suldur N.** Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. *J Rheum Med Rehab* **2001**; 12, p. 72-79.

40. **Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, et al.** Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1989**; 32, p. 531-577
41. **Smolen, J.S. and D. Aletaha,** Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, **2011**; 23(3), p. 252-258.
42. **Salomon-Escoto, K.I. E.M. Gravallesse, and J. Kay,** Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2011**; 25(4), p. 497-507.
43. **Harris, ED Jr.** Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*, **1990**; 322(18), p. 1277-1289.
44. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis, G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, **2002**; 46(2), p. 328-346.
45. **Fitz Gerald, G.A. and C. Patrono,** The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*, **2001**; 345(6), p. 433-442.
46. **Chan, F.K, et al.** Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*, **2002**; 347(26), p. 2104-2110.
47. **Boers, M. et al.** Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, **1997**; 350(9074), p. 309-318.
48. **Hoes, JN. et al.** Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, **2009**; 68(12), p. 1833-1838.
49. **Scott, D.L.F. Wolfe, and T.W. Huizinga,** Rheumatoid arthritis. *Lancet*, **2010**; 376(9746), p. 1094-1108.
50. **Tugwell, P. et al.** Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*, **2000**; 43(3), p. 506-514.
51. **Kremer, J.M.** Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, **1999**; 29(1), p. 14-26.
52. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis, G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, **2002**. 46(2), p. 328-346.

- 53. Amos, RS.** The history of the use of sulphasalazine in rheumatology. *Br J Rheumatol*, **1995**; 34(2), p. 2-6.
- 54. Situnayake RD, McConkey B.** Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J (Clin Res Ed)*, **1985**; 290(6481), p. 1535-1538.
- 55. Plosker GL, Croom KF.** Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* **2005**; 65, p. 1825-1849.
- 56. Giles JT,** Management of rheumatoid arthritis: synovitis. 4th ed ed. Rheumatology, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds.) **2008**, Philadelphia: Mosby Elsevier p. 887-896.
- 57. Yurdakul S.** Uzun etkili ilaçlar. Türkiye Klinikleri, *J Int Med Sci* **2006**; 2(25), p. 52-59.
- 58. Curtis, J.R. and J.A. Singh,** Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*, **2011**; 33(6), p. 679-707.
- 59. Olsen, N.J. and C.M. Stein,** New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, **2004**; 350(21), p. 2167-2179.
- 60. Korth-Bradley JM. et al.** The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother*, **2000**; 34(2), p. 161-164.
- 61. Keystone EC. et al,** Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, **2004**; 50(2), p. 353-363.
- 62. Zendman AJW.** Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45, p. 20-25.
- 63. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji, İzmir: Güven Kitabevi, **2003**; p. 169-193.
- 64. Cohen S, Hurd E, Cush J.** Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* **2002**; 46, p. 614-624.
- 65. Atzeni F., et al.,** Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, **2013**; 12(5), p. 575-579.
- 66. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *New England Journal Medicine* **2005**; 353, p. 1114-1123.



67. American College of Rheumatology. 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* **2008**; 59, p. 762-784.
68. **Harris ED.** Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6<sup>th</sup> ed, Pennsylvania: W.B. Saunders, **2001**; p. 1001-1022.
69. **Hazes JM.** Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Eds. *Rheumatology*. 3<sup>th</sup> ed, Spain: Mosby, **2003**; p. 915-935.
70. **Brull, D J, Serrano, N, Zito, F.** Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2003**; 23, p. 2063–2069.
71. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res.* **2001**; 393, p. 287–293.
72. **Kaplan MH, Volanakis JE.** Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. *J Immunol* **1974**; 112(6), p. 2135-2147.
73. **Thompson D, Pepys MB, Wood SP,** The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocolin, *Structure* **1999**; 7(2), p. 169-177.
74. **Marnell, L. Mold, C. and Du Clos, T.** C-reactive protein: ligands receptors and role in inflammation. *Clin. Immunol.* **2005**; 117, p. 104–111.
75. **YP, Mold C, Du Clos TW.** Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes. *J Immunol.* **1994**; 152(6), p. 2995-3005.
76. **Young, B, Glesson, M, Cripps, A.W.** C-reactive protein a critical review. *Pathology.* **1991**; 23, p. 118–124.
77. **Whitead AS, Bruns GA, Markham AF, et al.** Isolation of human C-reactive protein Complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *science* **1983**; 221(4605), p. 69-71.
78. **Retterstol L, Eikvar L, Berg K.** A twin study of C-reactive Protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* **2003**; 169(2), p. 279-282.
79. **Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ.** C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol.* **2011**; 7, p. 282–289.
80. **Mallya RK, Vergani D, Tee DE, Bevis L, de Beer FC, Berry H, et al.** Correlation in rheumatoid arthritis of concentrations of plasma C3d, serum rheumatoid factor, immune complexes and C-

reactive protein with each other and with clinical features of disease activity. *Clin Exp Immunol.* **1982**; p. 747–753.

- 81. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N.** Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* **2007**; p. 407–409.
- 82. Suk HJ, Ridker PM, Cook NR, Zee RY.** Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis* **2005**; 178, p. 139-145.
- 83. Grad E, Danenberg HD.** C-reactive protein and atherothrombosis: cause or effect? *Blood Rev.* **2013**; 27, p. 23–29.
- 84. Danik JS, Ridker PM** Genetic determinants of C-reactive protein. *Curr Atheroscler Rep* **2007**; 9, p. 195–203.
- 85. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, Lange EM, Walston J, Durda JP, et al.** Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *Jama* **2006**; p. 2703–2711.
- 86. Crawford DC, Sanders CL, Qin X, Smith JD, Shephard C, Wong M, et al.** Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* **2006**; p. 2458–2465.
- 87. Hung AM, Crawford DC, Griffin MR, Brown-Gentry K, Lipkowitz MS, Siew ED, et al.** CRP polymorphisms and progression of chronic kidney disease in African Americans. *Clin J Am Soc Nephrol* **2010**; p. 24–33.
- 88. Kühlenbaeumer G, Hüge A, Berger K, Kessler C, Voelzke H, Funke H, et al.** Genetic variants in the C-reactive protein gene are associated with microangiopathic ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* **2010**; p. 476–482.
- 89. Kok EH, Alanne-Kinnunen M, Isotalo K, Luoto T, Haikonen S, Goebeler S, et al.** CRP gene variation affects early development of Alzheimer's disease-related plaques. *J Neuroinflammation* **2011**; p. 96.
- 90. Yang SH, Huang CJ, Chang SC, Lin JK.** Association of C-reactive protein gene polymorphisms and colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* **2011**; p. 1907–1915.
- 91. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, et al.** Association of C-Reactive Protein (rs1205)Gene Polymorphism with Susceptibility to Psoriasis in South Indian Tamils. *J Clin Diagn Res.* **2016**; 10(10), p. GC01-GC04.

- 92. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al.** Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* **2016**; 18(6), p. 31979.
- 93. Claushuis TA, de Vries MK, van der Weijden MA et al.** C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* **2015**; 33(2), p. 159-165.
- 94. Nair AM, Goel R, Hindhumati M et al.** C-reactive protein gene polymorphisms (rs1205) in Asian Indian patients with Takayasu arteritis: Associations and phenotype correlations. *J. Rheumo* **2018**; 21(3), p. 732-739.
- 95. Klein, D** Quantification using real-time PCR technology: Applications and limitations. *Trends Mol. Med.* **2002**; 8, p. 257–260.
- 96. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, et al.** Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2003**; 23, p. 2063–2069.
- 97. Suk DJ, Chasman DI, Cannon CP, Miller DT, Zee RY, et al.** Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia. *Ann Hum Genet.* **2006**; 70, p. 705–716.
- 98. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, et al.** Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet.* **2005**; 77, p. 64–77.
- 99. Miller DT, Zee RY, Suk DJ, Kozlowski P, Chasman DI, et al.** Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet.* **2005**; 69, p. 623–638.
- 100. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, Lange EM, Walston J, et al.** Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA.* **2006**; 296, p. 2703–2711.
- 101. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, Nissen MJ, Smith M, Stamp L, Steer S, Merriman TR, Vyse TJ.** A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med.* **2010**; 21;7(9):e1000341.
- 102. Christian GA, Steffensen R, Bogsted M, Petersen KH, Hetland ML, Junker P, Johansen J, Podenphant J, Ostergaard M, Ellingsen T, et al.** CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. **2014**; 16(5), p. 475.
- 103. Plant D, Ibrahim I, Lunt M, Eyre S, Flynn E, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, BRAGGSS. Barton A.** Correlation of C-reactive protein haplotypes with serum C-reactive protein level and response to anti-tumor necrosis factor therapy in UK rheumatoid arthritis patients:

results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. *Arthritis Res Ther.* **2012**; 14, p. R214.

- 104. Danila MI, Westfall AO, Raman K, Chen L, Reynolds RJ, Hughes LB, Arnett DK, McGwin G, Szalai AJ, Conn D, Callahan LF, Moreland LW.** The Role of Genetic Variants in CRP in Radiographic Severity in African Americans with Early and Established Rheumatoid Arthritis. **2015**; 16(7), p. 446–451.
- 105. Suk Danik J, Chasman DI, Cannon CP, Miller DT, Zee RYL, Kozlowski P, Kwiatkowski DJ, Ridker PM.** Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia. *Ann Human Genet.* **2006**; 70, p. 705–716.
- 106. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I.** One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* **2019** May-Jun;37(3):347-357.



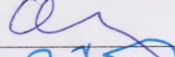
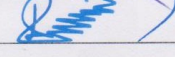
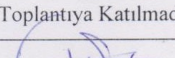
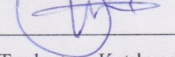
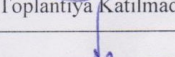
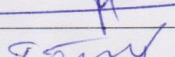
## EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

#### T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
79	6 Temmuz 2018

KARAR NO 6- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Eren Erken yönetiminde, Uzman Biyolog Suzan Dinkçi'nin katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Sedat Biter tarafından yürütülmesi öngörülen "Romatoid Artritte CPR Gen Polimorfizm Sıklığının ve Hastalığın Klinik Belirtileriyle İlişkinin Araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana  
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Sedat BİTER  
**Doğum Tarih ve Yeri** : 02/09/1987 ADANA  
**Medeni Durumu** : Evli

**Adres** : Mahfesıgmaz mah 79088 sok Vurankaya  
Plus apt 6/12 Çukurova/ADANA

**Telefon** : 05393775223

**E-posta** : [sedatb23@hotmail.com](mailto:sedatb23@hotmail.com)

**Mezun Olduğu Tıp Fakóltesi** : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi

**Görev Yerleri** : Kığı İlçe Devlet Hastanesi /BİNGÖL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Sarıçam/Adana

**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce