



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
ANTİ-TNF TEDAVİLERİNİN SERUM
PROHEPSİDİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müzeyyen GÜNAY ÖRKMEZ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

NİSAN-2015

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
ANTİ-TNF TEDAVİLERİNİN SERUM
PROHEPSİDİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Müzeyyen GÜNAY ÖRKMEZ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ**

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.14.06 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-TNF TEDAVİLERİN SERUM
PROHEPSİDİN DÜZEYİNE ETKİSİ

DR. MÜZEYYEN GÜNAY ÖRKMEZ

21/05/2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Levent ELBEK
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ
2. Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
3. Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN
4. Prof. Dr. Ali GÜR
5. Doç. Dr. Ali AYDENİZ

İmza

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmeme önemli katkı sağlayan, bu tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan sayın hocam Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ' a gösterdiği sabır, emek ve önderliği için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Savaş GÜRSOY, Prof. Dr. Ali GÜR, Doç. Dr. Ali AYDENİZ' e sonsuz teşekkürler.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım Dahiliye, Nöroloji, Göğüs, Kardiyoloji, Radyoloji ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU' na ve istatistiksel analizde yardımcı olan Doç. Dr. Seval KUL'a çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen anneme ve babama, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Mustafa ÖRKMEZ'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Müzeyyen GÜNAY ÖRKMEZ

Gaziantep 2015

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.ROMATOİD ARTRİT	4
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2.Epidemiyoloji	4
2.1.3.Etyoloji ve Risk Faktörler	5
2.1.3.1.Genetik Faktörleri	5
2.1.3.2.Enfeksiyöz Ajanlar	6
2.1.3.3.Cinsiyet, Yaş ve Hormonlar	6
2.1.3.4.Diğer Nedenler	7
2.1.4.Patogenez	8
2.1.5.Klinik Bulgular	10
2.1.6.RA'da Laboratuvar Bulguları	13
2.1.7.Radyolojik Değerlendirme	14
2.1.8.Ayırıcı Tanı	15
2.1.9.Tanı	16
2.1.10.Hastalık Seyri ve Prognoz	17
2.1.11.Tedavi	18

2.1.11.1. Analjezikler	19
2.1.11.2. Glikokortikoidler	19
2.1.11.3. DMARD tedavisi	20
2.1.11.3.1. Klasik sentetik DMARD'lar	20
2.1.11.3.2. Biyolojik DMARD'lar	21
2.1.11.4. Romatoid artrit tedavisinde medikal olmayan yöntemler	25
2.2. YAŞAM KALİTESİ	25
2.3. SAĞLIĞI DEĞERLENDİRME ANKETİ	26
2.4. HEPSİDİN	26
2.4.1. Hepsidinin Keşfi	26
2.4.2. Hepsidinin Yapısı	26
2.4.3. Hepsidinin Biyolojik İşlevleri	27
2.4.4. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	28
2.4.5. Hepsidin Etki Mekanizması	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Özelliklere Göre Tanımlayıcı İstatistikler	36
4.2. Hastalık Şiddeti, Aktivitesi ve Fonksiyonel Özürlülük ile İlgili İstatistikler	37
4.3. Yaşam Kalitesi ile İlgili İstatistikler	38
4.4. Laboratuvar Değerleri ile İlgili İstatistikler	40
4.5. Prohepsidin Düzeyi ile İlgili İstatistikler	41
4.6. Prohepsidin Düzeylerinin Hastalık Şiddeti ve Aktivite Skorları ile Korelasyonu	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	51

III. ÖZET

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-TNF TEDAVİLERİNİN SERUM PROHEPSİDİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Müzeyyen GÜNAY ÖRKMEZ

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

Nisan-2015, 73 sayfa

Amaç: Romatoid artrit (RA) kronik, sistemik ve otoimmün inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle pek çok doku ve organı etkiler. Her ne kadar romatoid artrit etyopatogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da IL-6'nın romatoid artrit patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Peptid yapısında küçük bir hormon olan hepsidinin sentezi ekstrinsik ve intrinsik demir yüklenmesi, anemi ve hipoksi ile düzenlenir. Ayrıca hepsidin üretimi düzenleyici sitokinler, IL-6 ve inflamasyon ile indüklenir.

Çalışmamızda RA'lı hastalarda hastalık aktivite skorlarının, hepsidinin biyoöncülü olan prohepsidin ile ilişkisini ve Anti-TNF tedavilerinin prohepsidin düzeyine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Nisan 2014-Mart 2015 tarihleri arasında başvuran ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış olan 18-75 yaş arası 59 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 64 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların demografik bilgileri ve hastalığa spesifik karakteristik özellikleri kaydedildi. Hastalık aktivitesini, şiddetini ve özürlülük düzeyini HAQ, VAS, DAS28 ile yaşam kalitesi SF36 ile değerlendirildi. Saat 8.00-10.00 arasında, 8-10 saatlik açlıktan sonra hastalardan ve kontrollerden kan örneği alındı. Prohepsidin düzeylerini ölçmek için enzimle bağlanmış immün sorbent yöntemi (Enzyme-Linked İmmune Sorbent Assay, ELISA) kullanıldı.

Sonuç: Hasta grubunda ve kontrol grubunda prohepsidin düzeyi karşılaştırıldığında hastalarda prohepsidin düzeyi medyan değeri kontrol grubuna göre yüksekti fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın etkinliğine katkı sağlamak için erken dönem ve hiç medikal tedavi almamış olan RA hastalarının değerlendirileceği daha uzun süreli ve daha çok vaka örneklemleri çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, IL-6, prohepsidin, anti-TNF tedaviler

IV. ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTI-TNF THERAPIES ON SERUM PROHEPCIDIN LEVEL IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dr. Müzeyyen GÜNAY ÖRKMEZ

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

April-2015, 73 pages

Background: Rheumatoid arthritis (RA) affects many tissues and organs because of the fact that it is a chronic, systemic and autoimmune inflammatory disease. Although the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis is not fully understood, IL-6 has been shown to play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. The synthesis of hepcidin, which is a tiny hormone in the form of peptide, is regulated by extrinsic and intrinsic iron load, anemia, and hypoxia. In addition, cytokines regulating hepcidin production is induced by IL-6 and inflammation.

In our study; we aimed to assess the relationship between disease activity scores and the pro hepcidin that is bio precursor of hepcidin in patients with RA and the effect of Anti-TNF therapy on prohepcidin level.

Methods: Out of Gaziantep University, Medicine Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation visitors from April 2014 to March 2015, 59 patients, aged 18-75, diagnosed as rheumatoid arthritis according to 2010 ACR/EULAR classification criteria and 64 healthy volunteers who were appropriate in terms of age and gender were included in the study. Demographic information about the patients and the characteristic features specific to the illness were recorded. The activity, severity and impairment level of the illness were evaluated through HAQ, VAS, DAS28, and the quality of life through SF36. Between 08.00 and 10:00, after an 8-10 hours fasting, blood samples were taken from the patients and control group. To measure the level of Prohepsidin, Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay, ELISA was used.

Results: When the level of prohepcidin in patient and control groups was compared to each other, prohepcidin median level was higher in patients than in the control group. However, there was no statistically significant difference. To contribute to the effectiveness of our work, it is required to have longer-term and comprehensive studies evaluating RA patients who are early period and have had no medical treatment.

Key words: Rheumatoid arthritis, IL-6, prohepcidin, anti-TNF treatment

V. KISALTMALAR

ACR :	American College of Rheumatology
ACRSRA:	Subkomite of the American College of Rheumatology
ACPA:	Anti-sitrulinize edilmiş protein antikoru
ADA:	Adalimumab
ANA:	Antinükleer antikor
ANCA:	Antinötrofil sitoplazmik antikor
ANTI-CCP:	Siklik sitrulinize peptid antikoru
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP:	C-Reaktif Protein
CCR6:	Chemokine reseptör 6
CDAİ:	Clinical disease activity index
DHEA:	Dehidroepiandrestenon
DAS28:	Disease activity score 28
DMARD:	Disease modifying antirheumatic drugs
DİF:	Distal interfalangeal
EBV:	Epstein-Barr virus
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
ETA:	Etanercept
EULAR:	European league against rheumatism

GK:	Glikokortikoid
GM-CSF:	Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör
GOL:	Golimumab
Hb:	Hemoglobin
HLA:	Human lökosit antijen
HHV-6:	Human herpesvirus - 6
HHV-8:	Human herpesvirus – 8
HTLV-1:	Human T cell leukemia virus
HAQ:	Health assessment questionnaire
IL:	İnterlökin
İFN:	İnfliksimab
KG:	Konvansiyonel grafi
LEAP-1:	Liver-expressed antimicrobial peptide
LEF:	Leflunamid
MKF:	Metakarpofalangeal
MHC:	Major Histocompatibilite Complex
MTF:	Metatarsofalangeal
MTX:	Metotreksat
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ:	Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar
OKS:	Oral kontraseptif

PAD14:	Peptidilarginin deaminaz tip 4
PIF:	Proksimal interfalangeal
PTPN22:	Protein tirozin fosfataz N22
RA:	Romatoid artrit
RF:	Romatoid faktör
SDAİ:	Simplified disease activity index
SF 36:	Short form 36
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SLZ:	Sulfasalazin
SNPs:	Single- nucleotide polimorfizm
STAT 4:	Signal transducer and activator of transcription 4
TENS:	Transcutaneous electrical nevre stimulation
Th:	T hepler
TNF:	Tumor nekrozis faktör
TNFAIP3:	Tumor nekrozis faktör alfa ile indüklenmiş protein 3
TRAF1:	Tumor nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 1
US:	Ultrasonografi
VAS:	Vizüel analog skala
WPAI:RA:	İş verimi ve faaliyetlerinde bozulma anketi: Romatoid Artrit

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik özelliklerin üç grupta karşılaştırılması	36
Tablo 2. Hastalık şiddeti ve aktivitesi skorlarının üç grupta karşılaştırılması	37
Tablo 3. SF-36'nın alt skorlarının üç grupta karşılaştırılması	39
Tablo 4. Laboratuvar değerlerinin üç grupta karşılaştırılması	40
Tablo 5. Serum prohepsidin düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması	41
Tablo 6. Prohepsidin düzeylerinin hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırılması	42

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. RA patogenezinde IL-6	9
Şekil 2. IL-6'nın biyolojik işlevleri	29
Şekil 3. Hepsidinin etki mekanizması	30
Şekil 4. Serum prohepsidin dőzeylerinin uę grupta karşılaştırılması	41
Şekil 5. Prohepsidin dőzeylerinin hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırılması	42

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) dünya çapındaki yetişkinlerin yaklaşık %1 ini etkileyen poliartriküler artrit ile seyreden kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1,2). Tipik olarak kalıcı sinovit, ilerleyici eklem destrüksiyonu, kemik erozyonu ve ekstraartiküler manifestasyonlarla karakterizedir (3,4).

RA tüm dünyada görülmekle birlikte Afrika'da nadirdir. Buna karşılık Kuzey Amerika'da Chippewa ve Pima kabileleri arasında yüksek prevalansa sahiptir (5).

Tipik olarak 55 yaş civarında görülmekle birlikte herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. 65 yaş üzeri beyaz populasyonun yaklaşık olarak % 6 sını etkiler ve yaşla prevalansı önemli derecede artar (6). Kadınlarda görülme riski erkeklerden fazladır (7).

RA'lı hastalarda birden fazla eklemden ağrı, şişlik, sabah sertliği, bölgesel osteoporoz, sinovyal aralıkta daralma ve fibröz ankiloz görülür. Eklem tutulumu genellikle simetrikdir. En çok el bilekleri, proksimal interfalangeal eklemler ve metakarpofalangeal eklemler etkilenmesine rağmen hastalar farklı klinik tablolarla da başvurabilirler (4,6).

Etyopatogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi romatoid artrit etyolojisinde de multifaktör (çevresel, genetik vs.) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ailesel kümelenme ve monozygotik ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin RA etyolojisinde % 50-60 rol oynadığı belirlenmiştir (4, 8, 9). RA da en önemli genetik risk faktörü Human Lökosit Antijen (HLA) lokusudur ve genetik yatkınlığın % 30-50 sini oluşturur (9). RA'da genetik ilişkilendirme HLA-DRB1 ve DR4 ile paylaşılmış epitop adı verilen çeşitli allelleri içerir (8). Genetik çalışmalarda 30'dan fazla lokusun RA ile ilişkisi tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; HLA- DRB1, protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22), tümör nekrozis faktör alfa ile indüklenmiş protein 3 (TNFAIP3), tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ilişkili faktör 1 (TRAF1), sinyal transducer and activator of transcription 4 (STAT4), chemokine (C-C motif) reseptör 6 (CCR6), PX domain containing serine/threonine kinase (PXX). Çevresel faktörlerden enfeksiyonlar, sigara, obezite,

birinci derece yakınların şizofren olması ve otoimmün anormallikler rol oynar (4). Sigara özellikle genetik olarak yatkın olan kişilerde RA oluşumunda major tetikleyici faktördür (10).

RA'da; patojenik potansiyelli otoreaktif T hücrelerin [T helper 1 (Th1) gibi] önemli rol oynadığı düşünülen otoimmün patolojinin varlığı kabul edilmiştir (11). Hastalığın patogenezinde sitokinlerin büyük oranda katkısı vardır. Sitokinler inflamasyonun sürdürülmesinde, kıkırdak yıkımında ve RA ile ilişkili kemik remodelling oluşumunda rol oynar (12). Sitokinlerin primer olarak efektör hücreler (makrofajlar) ve konnektif doku hücreleri tarafından üretildiği bilinse de RA sinovyumunda ve sinovyal sıvıda da bol miktarda bulunur. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinler RA patogenezindeki inflamatuvar süreci geniş bir aralıkta düzenler (11-13). Romatoid eklemlerde pro- ve anti- inflamatuvar sitokin aktiviteleri arasındaki dengesizliğin otoimmünitenin induklenmesinde, kronik inflamasyonda ve böylece eklem hasarlanmasında etkisinin olduğu bilinmektedir (11).

Kronik hastalık anemisi RA'nın seyri boyunca seyrek değildir. Demir metabolizması RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda bozulur (14). Karaciğerde üretilen, peptid yapısında küçük bir hormon olan hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı ve vücut savunmasında, inflamasyonda aracı olarak görev aldığı 2000 yılında keşfedilmiştir (14-16). Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (17,18). IL-6-hepsidin aksının inflamasyondaki hipoferremiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (17). Hepsidin sentezi anemi, hipoksi, ekstrinsik ve intrinsik demir yüklenmesi ile düzenlenir. Düzenleyici sitokinler, IL-6 ve inflamasyon ile induklenir. IL-6 akut faz cevabı indukler, B ve T hücre farklılaşmasını uyarır ve romatoid artritteki eklem harabiyetine katkı sağlar. Serum IL-6 düzeyleri RA hastalık aktivitesi ve klinik semptomlarla ilişkilidir (19).

İki farklı çalışmadan birinde hepsidin prekürsörü olan serum prohepsidin konsantrasyonu ile RA hastalık aktivite skorları, TNF alfa, IL-1, IL-6 arasında ilişki

saptanmazken (20), diğer bir çalışmada serum prohepsidin düzeyi ile RA hastalık aktivite skorları (DAS28), hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP) arasında ilişki olduğu grlmştr (19). IL-6 ‘nın kontrolsüz retimi RA’ nın ana bulgularının gelişmesinde anahtar rol oynar. (21,22)

Literatürde hepsidin ve romatoid artrit ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmaların hastalık aktivitesinin hepsidin ve/veya prohepsidin düzeyine etkisi ile sınırlı kaldığı görülür. Romatoid artritte Anti-TNF grubu ilaç tedavilerinin hepsidin düzeyine etkisi ile ilgili kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Oysa zellikle RA’da son yıllarda yaygın olarak kullanılan bu ilaçların biyokimyasal belirteçleri nasıl etkilediği merak konusudur.

Bu çalışmanın amacı, RA’lı hastalarda hastalık aktivite skorlarının, hepsidinin biyoöncülü olan prohepsidin ile ilişkisini ve Anti-TNF tedavilerinin prohepsidin düzeyine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit eklem şişliği, eklem hassasiyeti, ilerleyici sinovyal eklem harabiyeti, kemik erozyonu ve sistemik bir takım tutulumlarla karakterize, ciddi sakatlığa ve erken ölümlere yol açan kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (3,4,23).

2.1.1.Tarihçe

Romatoid artrit ilk kez 1800 yılında Dr. Augustin Jacob Landré- Beauvais tarafından tanımlanmıştır (23). Garrod 1859 yılında eskiden deforman artrit ve romatik gut denilen hastalığı romatoid artrit olarak isimlendirdi (23,24). 1980 lerin ortasında Amerikan romatologları tarafından geçerli sınıflandırma kriterleri geliştirildi (24).

2.1.2.Epidemiyoloji

RA erişkin popülasyonda % 0,5-0,8 arasında prevalansa sahip en sık inflamatuvar romatolojik hastalıklardandır (25). 2007 yılında Amerika'daki prevalansı yaklaşık 1,5 milyonu ve kadınlar erkeklerden 3 kat fazlaydı (26). Avrupa'da yayınlanan RA prevelans çalışmalarında en yüksek oranlar Almanya ve Finlandiya'da (yaklaşık %3), en düşük oranlar Çek Cumhuriyeti ve Norveç (% 0,4-% 0,5)'dedir (27). RA insidansı uluslararasıda değişiklik gösterse de tipik olarak 40/100000 kadardır (26). İnsidansı yaşla birlikte artar. Erişkin erkeklerdeki insidansı 25-30/100000, kadınlarda 50-60/100000 dir (25). RA'da yaşa özel insidans oranları cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterir. 35-44 yaş arası kadın/erkek oranı 4/1 iken, 75-84 yaş arası grupta bu oranın 1, 1/1 şeklinde eşitlendiği gözlenmektedir (28).

Türkiye'de RA prevalansı konusunda ilk çalışma yaklaşık 40 yıl önce İstanbul'da Sağmalcılar bölgesinde yapılmış, 1958 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre tanı konulmuş ve RA prevalansı % 0,22 olarak bulunmuştur. Ayrıca İzmir, Antalya ve Karadeniz bölgesinde de RA prevalansını

araştırma çalışmaları yapılmıştır. İzmir’de yapılan çalışmada RA prevalansı kadınlar için % 0,77, erkekler için % 0,15 olarak bulunmuştur. Antalya’da yapılan çalışmada kaba prevalans hesaplanmış ve % 0,35 olarak bildirilmiştir (29).

2.1.3.Etyoloji ve risk faktörleri

RA, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülen kompleks bir hastalıktır. Bu etkileşim RA’nın klinik semptomlarının oluşmasını sağlayan immünolojik olayları tetikler (30,31)

2.1.3.1.Genetik faktörler

Genetik komponent ile RA arasında ilişkiyi ortaya çıkaran ilk kanıtlar ikiz ve aile çalışmalarından elde edilmiştir (8,32). Monozigotik ikizlerde hastalığın ortak olarak görülme oranı % 12-15 iken bu oran dizigotik ikizlerde % 2-4 tür. Genetik araştırmaların çoğu HLA bölgesindeki genler üzerinde yapılmıştır (32).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC) 6. kromozomun kısa kolunda (6p21,3) yer alır ve 4,5 megabaz büyüklüğündedir. Çoğunluğu immün düzenleyici fonksiyona sahip 180’den fazla geni kodlar. HLA genleri MHC içinde 3 bölgede organize olmuştur. Bunlar; sınıf 1, 2, 3’dür. Sınıf 1 bölgesi kromozomun sonuna yakındır (telomerik) ve sınıf 1 genleri olan HLA-A, HLA-B, HLA-C’ yi kapsar. Sınıf 2 genleri kromozomun merkezine yakındır ve HLA-DR, -DP ve -DQ lokuslarını içerir. Sınıf 3 bölgesi sınıf 1 ve sınıf 2 arasında bulunur ve immün- inflamatuvar yollarda önemli olan ürünleri kodlayan genleri içerir (32).

HLA ve RA arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılammıştır. HLA genleri immün sistemde antijenlerin T hücrelerine sunulmasında ve bu hücrelerin aktivasyonlarında rol oynar (33,34). 1978’de yapılan bir çalışmada HLA-DR ve RA arasında genetik bağlantı tespit edilmiştir. Çalışmada HLA-DRw4, RA hastalarında % 70, kontrol hastalarında % 28 oranında pozitif tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucu beyazlarda RA’nın HLA-D gen bölgesiyle ilişkili olduğunu ve HLA bağlantılı immünolojik faktörlerin RA patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir (34)

Ancak yeni çalışmalar HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminden çok hastalığın şiddeti ve kronikliğe gidiş eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (35).

RA patogenezinde rol oynadığı düşünülen genler; HLA DRB1 ile non- HLA genler; Japon populasyonunda RA patogenezinde etkili olduğu belirlenen peptidilarginin deaminaz tip 4 (PADI4), single- nucleotide polimorfizm (SNPs), PTPN22, CTLA4, TRAF1, STAT4, TNFAIP3 sayılabilir (4,9)

Yapılan çalışmalarda anti-sitrulinize edilmiş protein antikoruna (ACPA) pozitif RA'lılarda HLA-DRB1'in farklı allellerinin, ACPA negatiflerde ise sadece HLADR-3'ün pozitif olduğu görülmüştür (9).

2.1.3.2.Enfeksiyöz ajanlar

Genetik olarak yatkın olan kişilerde RA gelişiminde viral bir tetikleyicinin olduğu yıllar önce düşünülmüştü. Viral ajanlar, mast hücreleri, dentritik hücreler, Toll-like reseptörler ve kompleman reseptörlerini içeren doğuştan immün cevabı non-spesifik olarak uyararak, otoimmünite gelişiminde adjuvan etki edebilir. Virüslerden Epstein-Barr virüs (EBV), parvovirus B19, İnsan T hücre lösemi virüsü (HTLV- 1), human herpesvirüs- 6 (HHV-6), human herpesvirus-8 (HHV-8); bakteriyel ajanlardan proteus ve mikoplasma RA patogenezinde araştırılmıştır (35,36).

RA oluşumunda tetikleyici bir enfeksiyöz ajan maruziyetinin varlığı bazı indirekt kanıtlarla gösterilmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, bazı toplumlarda son 30 yılda RA insidansında bir azalma gözlenmiştir. Genetik istikrarın devam ettiği toplumlarda bu durum muhtemel enfeksiyöz tetikleyicideki düşüş ile açıklanmıştır. Diğer bir indirekt kanıt ise, yapılan vaka- kontrol çalışmaları kan transfüzyonu yapılan insanlarda RA hastalık riskinin artabileceği gösterilmiştir (35).

Her ne kadar RA patogenezinde tetikleyici bir enfeksiyöz ajanın rol oynayabileceği düşünülse de bunu destekleyecek kesin kanıtlar ortaya konulamamıştır (32).

2.1.3.3.Cinsiyet, yaş ve hormonlar

İleri yaş, aile öyküsü ve kadın cinsiyet RA oluşum riskinin artırır. Yaş ilerledikçe hastalar arasındaki cinsiyet farklılığının önemi azalmaktadır (37). Cinsiyet

farkının nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen hormonların bağışıklık sistemi üzerine etkisinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (38).

Seks hormonları immün cevapla ilişkilendirilmişlerdir. Östrojen ve prolaktin proinflamatuvar hormonlardır ve humoral bağışıklığı (Thelper üzerinden) uyarıcı rol oynarlar. Progesteron ve androjenler ise bağışıklığı baskılayıcı etki gösterirler. Yapılan bazı çalışmalara göre; kadın ve erkek RA hastalarının vücut sıvılarında düşük gonadal ve adrenal androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatlanmış hali DHEA-S ile azalmış androjen/östrojen oranı tespit edilmiştir. Bu durum immün baskılayıcı etkili androjenlerin azalmış seviyelerinin RA patogenezindeki rolünü gösterebilir (38,39). Buna göre erkek seks hormonlarının RA gelişimine karşı koruyucu etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Aşırı hormon üretimi sonucu geliştiği varsayılan düzensiz menstrüel siklusun artmış RA riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (38).

RA gebelik boyunca remisyona girer. Gebelik periyodunun kendisi RA insidansında % 70 civarında azalmaya neden olur (38). Gebelik sırasında remisyona giren RA hastalarında, doğum sonrası sıklıkla yeni bir atak görülür. Postpartum dönemde RA riskindeki artış emzirmeye bağlanmıştır. Bazı çalışmalara göre ilk gebelik sonrası bu risk 5 kez artarken, 2. gebelik sonrası 2 kat artar. Bu artış proinflamatuvar bir hormon olan prolaktinin emzirme döneminde artmış sekresyonuna bağlanmıştır (38, 40).

Erken yaşta gebelik ve oral kontroseptif (OKS) kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir. Fakat ekzojen östrojen verilmesi hastalık aktivitesini etkilememektedir. Menopoz sonrası kadınlarda RA oranının azalması östrojen ve progesteron seviyelerindeki azalma ve androjen seviyesindeki artma ile ilişkili olabilir (40).

2.1.3.4.Diğer nedenler,

Obezite, sigara kullanımı, kan transfüzyonunun RA oluşum riskine katkı sağlayabileceği büyük toplumlardaki tekrarlayan çalışma verileriyle onaylanmıştır (41). Sigara kullanımı RA patogenezinde rol oynayan en önemli çevresel faktördür ve otoantikor (Romatoid faktör, ACPA) pozitif hastaları daha çok etkiler (10,33). Yeni

yapılan bir çalışmada obez kişilerde yüksek hastalık riski olabileceği öne sürülmüş fakat bu bağlantı anlamsız bulunmuştur (35).

Diğer potansiyel çevresel risk faktörleri; alkol kullanımı, kahve tüketimi, vitamin D düzeyi, OKS kullanımı ve düşük sosyoekonomik düzeyidir. Fakat bunlarla ilgili güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (2).

RA ile tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki ilgili geniş çapta araştırmalar yapılmıştır. Diğer hastalıklardan şizofren ile RA gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat bu bulguların kanıt düzeyi düşük bulunmuştur (35)

2.1.4.Patogenez

Romatoid artrit etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, immünojenetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bilinmeyen bir antijen (self antijen ve/veya ekzojen antijen) ile sinovyal T hücrelerinin aktivasyonunun romatoid süreci başlattığı düşüncesi hakimdir (4,11,21,40).

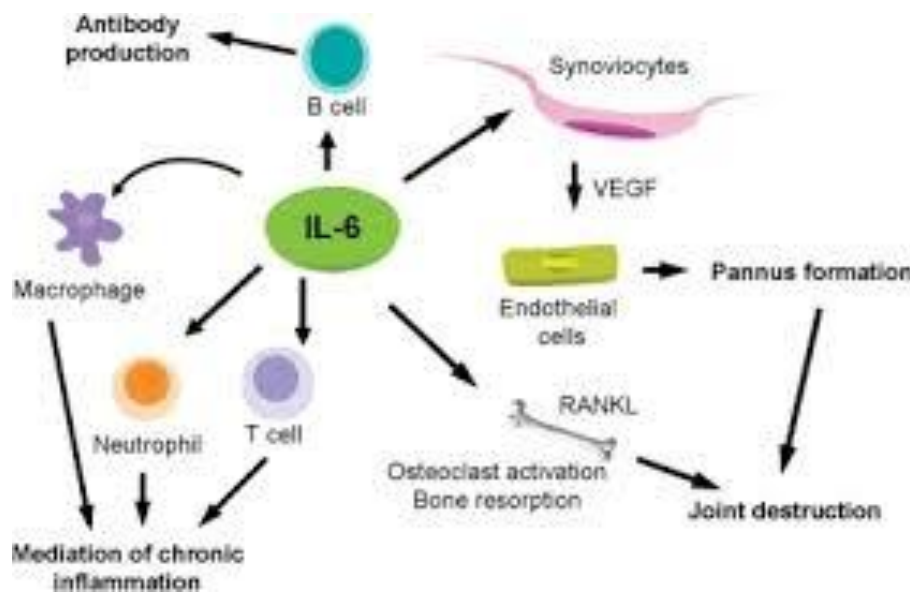
RA'nın doğuştan immün sistem (antijen sunan hücreler, kompleman sistemi) ile kazanılmış immün sistem'in (CD4+ T hücreler, B hücreler) karşılıklı etkileşimleri sonucu oluştuğuna inanılıyor (4). Self antijen, antijen sunan hücreler (makrofaj, nötrofil, dentritik hücreler ve bazen B hücreler) aracılığıyla major histokompatibilite kompleks-II (MHC-II) sunulur. MHC-II ile kompleks yapan antijenler lenfositler üzerindeki reseptörlerce tanınır (27) ve böylece çeşitli hücre aktivasyonları ile RA patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen sitokinlerin salınımı ortaya çıkar (4,40). Self antijenin ne olduğu tam olarak bilinmese de bunların eklem kıkırdağı ile ilgili spesifik bir protein (tip II kollojen, proteoglikan, agrekan, kıkırdak antijen glikoprotein-39 vs) veya sistemik antijen (sitrullin proteini, ısı şok proteini, Ig G) olabileceği düşünülmektedir (27,40). T hücreleri (CD4 Th1) hastalığın başlatılmasında ve kronik inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde primer sorumlu hücrelerdir (11,40).

Aktive olan T hücreleri proliferasyonunda ve kan damarlarının endotelial hücreleri arasında sinoviyuma göç etmektedirler. Sinoviyumda birikerek inflamatuvar cevabı başlatmaktadırlar (27).

Sinovyal döşeyici epitelyum hücrelerinden, Tip A hücreler; makrofaj benzeri hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Fagositoz, antijen sunumu başta olmak üzere çok sayıda fonksiyonel özellikleri vardır. Sinovyal hücre hiperplazisi başlıca Tip A sinoviositlerin uyarılmasıyla olmaktadır (40). Tip B hücreler; fibroblast benzeri hücrelerdir ve mezenkimal kökenlidirler. Kıkırdak ve kemik yıkımında primer rol oynarlar (31).

RA'da pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki denge proinflamatuar sitokinler lehine bozulmuştur. Bu dengesizlik otoimmüniteyi ve kronik inflamasyon gelişimini indükler ve bunun sonucunda eklem hasarına neden olur (4,11). RA da yapılan çalışmalarda aktif RA da supresör T hücre (CD8) sayısında azalmaya karşın CD4+ T hücrelerde artış olduğu saptanmıştır (40).

RA'lı hastaların sinovyası ağırlıklı olarak CD4 T helper (Th1) hücreleriyle infiltre edilmiştir (4,40). Th1 hücreleri aktivasyonu başlıca IL-2, interferon- gama (IFN-gamma), TNF-alfa ve granülosit makrofaj koloni stimule eden faktör (GM-CSF) salınımına neden olur. Makrofaj ve sinovyal epitelyum hücrelerin (sinoviositlerin) aktivasyonu ile de IL-1beta, TNF-alfa ve IL-6 salınımı olur (11,40) (Şekil 1).



Şekil 1. RA patogenezinde IL-6

Tüm bu hücre aktivasyonları ve sitokin salınımları neticesinde sinovyal dokuda yeni damar oluşumu, sinovyal hücre proliferasyonu ile doku iskemisi sonucunda invazif bir doku olan pannus formasyonu gelişir. Bu hastalığın kronik faza geçtiğini gösterir (31,40).

RA patogenezinde T hücreleri kadar B hücreler de rol oynar. Çeşitli uyarılar sonucu B lenfositler otoantikor (romatoid faktör: RF) üretmek üzere aktive olurlar. RF'ler periferik kan ve sinovyal B hücreleri tarafından yapılırlar. RF IgG'nin Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikorlardır ve çoğunlukla IgM yapısında olmakla birlikte IgA, IgG, IgE cinsinden de olabilirler. RA patogenezindeki diğer önemli otoantikor sitrülün proteinine karşı oluşan antikordur (ACPA) (2). Sıklıkla siklik sitrülünize peptid antikoru (anti-CCP) olarak ifade edilir (24).

2.1.5.Klinik bulgular

RA kronik inflamatuvar poliartrit ile karakterize bir hastalıktır (32). RA tipik olarak eklemlerde ağrı, hassasiyet, şişlik ve ısı artışı ile karakterizedir (37,42). RA'da eklemlerde kızarıklık eşlik etmez. Eklem tutulumu tipik olarak simetrik poliartrikülerdir ve daha çok küçük eklem tutulumu ön plandadır. Bu yüzden izole tek büyük eklem tutulumu ve diğer inflamasyon bulgularına kızarıklığın eşlik etmesi halinde septik artrit ya da kristal artropatileri dışlamak gerekir (42,43).

En çok tutulan eklemler; el bileği, metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerdir. Ayak metatarsfalangeal (MTF) eklemleri de yaygın olarak tutulur (42,43). Distal interfalangeal (DİF) eklem ile sakroiliak eklem tutulumu ve servikal bölge harici spinal tutulum beklenmez (32,42).

El-el bileğinde gelişebilecek komplikasyonlar; MKF'de subluksasyon, unlar deviasyon, el bileğinde radyal deviasyon, kollateral ligaman desteğinin kaybına bağlı kuğu boynu deformitesi (MKF de fleksiyon-PİF te hiperekstansiyon- DİF'lerde fleksiyon) ve düğme iliği deformitesi (PİF'te fleksiyon-DİF'te hiperekstansiyon) gelişebilir (32,40). Ayrıca fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak ve el bileğinde sinovyal proliferasyon ve tendon inflamasyonlarının sonucu gelişen karpal tunel sendromu oldukça yaygın olarak görülür (32).

Dirsek; olekranon bursiti, lateral epikondilit ve sinovit gelişebilir ve eklem hareketi kısıtlanabilir (40). Dirsek ekstansör yüzeyi RA'nın oldukça spesifik bulgusu olan romatoid nodüllerin sık yerleştiği alanlardır, fakat bunlar hastalığın geç döneminde ve sadece % 30 hastada görülürler (43).

Omuz; rotator grup tendonların tutulumu sonucu parsiyel/komplet rüptür gelişebilir. Eklem tutulumu adeziv kapsülit (donuk omuz) ile sonuçlanabilir (32,40).

Kalça; sıklıkla ilerleyen dönemde görülür ve asetabuler protrüzyona neden olabilir (40).

Dizler; sık tutulan eklemlerdir, erken dönemde ilk tutulan eklemler olarak bulgu verebilir, diz arkasında baker kisti gelişebilir (32,40).

Ayak; en sık MTF'ler tutulsa da ayak bileği tutulumu da olabilir. Halluks valgus ve halluks varus deformiteleri eşlik edebilir (40).

Spinal; spinal tutulum özellikle üst servikal bölge tutulumu ile sınırlıdır. En kritik tutulum atlantoaksiyal (C1-C2) eklemdir. Burada tendonlarda ve eklemden gelişen inflamasyona bağlı hasar olur. Bu hasar subluksasyona neden olabilir. Subluksasyon spinal kanala bası yaparak çeşitli bulgulara yol açabilir. Özellikle bir RA hastasında baş-boyun ağrısı, paresteziler, güçsüzlük, barsak ve mesane bozukluğu gibi semptomlar gelişirse acil nörolojik muayene gerekir (32).

RA'da ayrıca temporomandibuler eklem tutulumu (eklem palpasyonda ağrılı, ağız açma kısıtlı), krikoaritenoid eklem tutulumu (seste kalınlaşma), kulak içindeki kemikçiklerin tutulumu (işitme azlığı) da görülebilir (40).

RA'nın diğer önemli klinik bulgusu sabah tutukluğudur. Sabah tutukluğu, uyku sırasında inflame dokulardaki ödem nedeniyle oluşur, sabah harekete başladıktan yaklaşık 1 saat sonra ödemin çözülmesiyle kaybolur (4). Bu inflamatuvar etyolojiyi düşündürür (37).

Birçok hastada semptomlar haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkar ve sıklıkla kilo kaybı, kuvvetsizlik, yorgunluk ve düşük dereceli ateş gibi sistemik bulgular özellikle de hastalığın aktif döneminde eşlik edebilir (37,42). Yaklaşık % 15 hastada başlangıç çok

hızlıdır ve günler haftalar sürebilir. % 8-15 hastada ise günler içerisinde başlayabilir bu hastalarda enfeksiyon hastalığı vb gibi bir tetikleyicinin varlığı düşünülür (42).

RA'nın tipik başlama şekillerinin dışında diğer önemli başlama şekillerinden biri polimiyaljik tiptir. 65 yaş üzeri bireylerde görülür, periferal artrit ve sabah tutukluğundan ziyade omuz kuşağı ağrısıyla bulgu verir (40,43). Palendromik romatizma diğer bir başlama şeklidir. Burada hastalarda günler-aylar içinde epizodik olarak tekrarlayan bir ya da birkaç eklem tutulumu vardır. Her atak saatler-günler içinde sonlanır (43).

Eklem dışı tutulum; RA'da eklem dışı tutulumlar hastaların % 40'nda hastalığın başlangıcında ya da hastalık seyri esnasında görülebilir. RF pozitif hastalarda daha çok görülmektedir. Eklem dışı bulgulardan akciğer tutulumu, kardiyovasküler tutulum ve malignensinin erken dönemde gelişmesine sekonder erken ölüm ve morbidite riski artmıştır. Bu nedenle eklem dışı tutulum RA hastasında hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir. Bu hastalara agresif tedavi verilmeli ve hastalar yakından takip edilmelidir (44).

Cilt tutulumu: Romatoid nodüller başta olmak üzere, Raynaud's fenomeni ve kutanöz vaskülitler (44,45),

Diğer kas-iskelet sistemi bulguları: Kas atrofisi, periartiküler osteoporoz, yaygın osteoporoz ve osteoporotik kırıklar (40,42,46),

Göz tutulumu: Sekonder Sjögren sendromu ve sklerit başta olmak üzere keratokonjonktivit sika, episklerit, periferal korneal ülserler (45,47),

Kardiyak tutulum: En yaygın perikardit olmak üzere miyokardit, kapak hastalığı, aritmiler ve iskemik kalp hastalıkları (32,44,45),

Solunum sistemi tutulumu: Küçük hava yolu hastalığı, romatoid nodüller, plevral efüzyon, interstisyel fibrozis ve pulmoner vaskülitik tutulum (40,45),

Sinir sistemi tutulumu: Diffüz sensorimotor nöropati, mononöritis multipleks, meningoensefalopati, nöbetler ve nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir.

Gastrointestinal, hepatik ve böbreklere ait komplikasyonlar daha çok kullanılan ilaçlara bağlıdır. Nefritik sendromlu hastalar arasında amiloidoz en yaygın bulgudur (44,45).

Caplan sendromu; RA'nın akciğer tutulumunun özel bir şeklidir. Pnömokonyozise pulmoner nodüller eşlik eder ve daha çok maden işçilerinde görülür (40).

Uzun süreli hastalık öyküsü olanlarda vaskülit (sistemik vaskülit, küçük damar vaskülitleri, bacak ülserleri, digital gangrenler) (40) karpal tunnel sendromu (median nöropati) ve atlantoaksiyal subluksasyona bağlı servikal myelopati sık olarak görülebilir (45).

2.1.6. RA'da laboratuvar bulguları

RA tanısını koyduran tek bir laboratuvar testi yoktur. Fakat bazı testler ön tanıma kesinlik kazandıracak ve hastalık seyrini izlemeye yardımcı olacak bilgiler sağlayabilir (42). RA üzerine oluşturulmuş Amerikan Romatoloji Derneği Subkomitesi (ACRSRA) laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, RF, ESH ve CRP, tam idrar tetkiki bakılmasını önermiştir (42,48). Medikal tedavi seçeneklerini etkilemesi bakımından karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine de bakılması önerilmiştir (42).

ESH; eskiden beri RA'daki inflamasyonun markeri olarak çok geniş çapta kullanılmaktadır. 30 mm/saat (westergen metodu) üstündeki değerler aktiviteyi gösterir (40,42). ESH inflamasyonun indirekt göstergesidir ve fibrinojen gibi akut faz plazma proteinlerinin yansımasıdır, bunlar kırmızı kan hücrelerinin çökmesini hızlandırır. Ucuz ve kolay uygulanmasına rağmen, non-spesifiktir, herhangi bir inflamasyonda yükselebilir (49).

CRP; RA'da ESH'na alternatif, akut faz cevabının direkt bir ölçümüdür (40,49). Birçok çalışmada CRP'nin inflamatuvar uyarılara ESH'ndan daha hızlı artış veya azalış şeklinde yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle CRP RA hastalık aktivitesini ESH'na göre daha iyi yansıtır (49).

Tam kan sayımı; hastalarda yaklaşık % 50 oranında anemi (normokrom-normositer) görülür. Lökosit sayısı normal ya da hafif artmış olabilir. Felty

sendromunda lökopeni görülür. Felty sendromu, RA'nın özel bir formudur ve % 1'den daha az hastada görülebilir. Kronik poliartrit, nötropeni ve splenomegali ile karakterizedir (40).

Hastalık aktivitesine göre trombositoz olabilir. Eozinofili varlığında vaskülit gelişimini düşünmek gereklidir (40).

Serum **komplemanları** normaldir, fakat vaskülitik tutulumlarda düşük seviyelerdedir (40,42).

Alfa-1 ve alfa-2 globulinler yükselebilirler (42).

Oto-antikorlar;

RF; hastalığın klasik özelliğidir ve IgG'nin Fc kısmına karşı oluşur. Sensivitesi % 60-80 olmasına rağmen hastalığa spesifitesi düşüktür. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklarda da yükselebilir (3).

Anti-CCP; hastalığın aktivitesi ile iyi korelasyon gösterir. RF'den daha spesifiktir (% 90) ve RF ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivitesi artar (42). Erken kemik mineral yoğunluğu kaybının en önemli göstergesidir (3).

ANCA (Antinötrofil sitoplazmik antikörler) ; uzun süren aktif hastalıkta, böbrek tutulumlu hastalarda ve Felty sendromlu hastalarda pozitifdir.

ANA (antinükleer antikör) : nadiren pozitif olabilir (40).

Bazı durumlarda septik artrit ya da kristal artropatiler gibi hastaların ayırıcı tanısını yapmak için **sinovyal sıvı analizi** yapmak gerekebilir (48). RA hastasının sinovyal sıvısı saman sarısı renktedir ve fibrin parçacıkları içerir. Sıvı oda ısısında pıhtılaşabilir. Beyaz kan hücre sayısı 5000-25000/mm³ tür. Genel olarak % 85 polimorfonükleer lökositlerdir. Kültür negatiftir ve kristal bulunmaz. Glikoz düzeyi genellikle düşüktür (42).

2.1.7. Radyolojik değerlendirme

Hastalığın tanısını koymak ve progresyonunu takip etmek için radyolojik değerlendirmeler yapılır.

Kullanılan yöntemler; konvansiyonel radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (US), kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), artografi'dir (40).

Konvansiyonel grafi (KG); RA tanısını koymada ve hastalık takibinde klasik olarak X-ray kullanılır. KG ile kemik erozyonları, periartiküler osteopeni ve eklem aralığındaki daralmalar tespit edilebilir. Ucuz, hızlı ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Uzun süreli hastalığa sahip hastalarda tipik erozyonların X-ray ile tespit edilmesi olasığ yüksekken erken RA döneminde düşüktür (50).

MRG; eklemün üç boyutlu değerlendirilmesini sağladığı için avantajlıdır (50). MRG osteonekrozların gösterilmesinde en hassas yöntemdir (40,50). Kemik erozyonu ve kırıkardaki bozulmaların yanında kontrast verilerek yapılan çekimlerde, sinovyal membranın kalınlığı, artmış sinovyal hacim ve sinovyal dokunun artışı, sinovyal inflamasyonun derecesi hakkında bilgi vererek, hastalık aktivitesini değerlendirmemizi sağlar (50).

US; non invaziftir ve kolay uygulanır (40). MRG'a benzer şekilde sinovyal kalınlaşma ve sinovyal efüzyonu gösterebilir (50). Sinovit ve erozyonları direkt grafiden daha iyi saptar (40,50).

Sintigrafisi; tutulan eklemlerin yaygınlığı ve hastalık aktivitesi değerlendirilir.

BT; pelvik ve servikal bölgenin değerlendirilmesinde kullanılır (40).

2.1.8. Ayırıcı tanı

RA tanısı konulurken bir takım hastalıklarda ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar (37,42,43);

- Bağ dokusu hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, sjögren sendromu)
- Psöriatik artrit,
- Polimiyaljia romatika,
- Sarkoidoz,
- Spondiloartropati,
- Enfektif artritler (septik artrit ve parvovirus gibi akut viral artritler),
- Kristal artropatiler,
- Fibromiyalji

2.1.9.Tanı

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre konulur. American College of Rheumatology (ACR) 1987'de RA tanısını koyacak bazı kriterler oluşturmuştur. Bu kriterler erken dönemde RA tanısını koymada yetersiz kaldığı için ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılında sınıflandırma kriterlerini yayınlamışlardır (23).

Değerlendirmeye alınacak hastalar;

- 1- En az bir eklemde klinik olarak sinovitin tespit edilmiş olması
- 2- Sinoviti açıklayacak herhangi bir hastalığının olmaması

RA sınıflandırma kriterleri, puan

A. Eklem tutulumu

Bir büyük eklem tutulumu	0
2-10 büyük eklem tutulumu	1
1-3 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu var/yok)	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu var/yok)	3
>10 eklem tutulumu(en az bir tanesi küçük eklem)	5

B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)

Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
Düşük titrede RF veya anti-CCP pozitifliği	2
Yüksek titrede RF veya anti-CCP pozitifliği	3

C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)

Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1

D. Semptomların süresi

<6 hafta	0
≥6 hafta	1

RA tanısı için toplam skorun $\geq 6/10$ olması gerekmektedir (23,37).

2.1.10.Hastalık seyri ve prognoz

RA ömür boyu süren, aktivasyon ve remisyonların görüldüğü kronik bir hastalıktır (42). Tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa zamanda tedavi planının yapılması önemlidir. RA'da tedavinin asıl amacı hastalık aktivitesini baskılamak ve remisyonu sağlamaktır (25). Remisyon inflamatuvar hastalık aktivitesinin semptomlarının veya işaretlerinin olmaması şeklinde tanımlanabilir (6). RA hastalarında remisyon tedavinin yoğunluğuna ve remisyonun nasıl tanımlandığına bağlı olarak % 10-50 oranındadır (37). Özellikle yeni biyolojik ajanların metotreksat ile kombinasyonu sonucu % 30-40 hastada remisyon sağlanır. Fakat önemli bir hasta grubunda tedaviye rağmen hastalık ilerler (42). RA'nın seyri hastalar arasında çeşitlilik gösterir (51).

Hastalık seyri sırasındaki kötü prognoz kriterleri (6,37,42);

- Kadın cinsiyet
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Aile öyküsünün varlığı
- Erken yaşta başlayan hastalık
- Deformiteye sahip hastalar
- Yüksek seviyeli ESR/CRP
- RF/ACPA + olması
- Yüksek dereceli hastalık aktivitesine sahip hastalar
- Sigara kullanmak,
- Erken dönemde radyolojik eklem erozyonlarının meydana gelmesi

Son yıllarda biyolojik ajanların tedaviye eklenmesiyle ve konvansiyonel tedavi yöntemlerinin de katkısıyla mortalite ve morbidite oranlarında düşüş meydana gelmiştir (2).

Hastalık remisyonu klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirilir. En sık kullanılan skala Disease activity score 28 (DAS28) dir. Burada 28 eklemdeki (10 PİF,10 MKF, 2 el bileği, 2 dirsek, 2 omuz, 2 diz) şişlik ve hassasiyet değerlendirilir. ESR veya CRP ölçülür. Hastanın global değerlendirmesi yapılır ve hesap makinası yardımıyla ölçülür. $\leq 2,6$ değerler düşük hastalık aktivitesini, $5,1 <$ değerler yüksek hastalık

aktivitesini gösterir. Tedavinin amacı hastalık aktivitesini $<2,6$ düşürmektir, ilerlemiş hastalıklarda hedef $<3,2$ dir (25).

DAS 28 dışında Simplified disease activity index (SDAI) ve Clinical disease activity index (CDAI) alternatif hastalık aktivite ölçüm skalalarıdır (6).

Hastanın ağrısını değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS) ve fonksiyonel düzeyini ölçmek için Health assessment questionnaire (HAQ) veya Short form 36 (SF-36) kullanılabilir (2,6,24).

RA hastaları genel populusyona göre 3-12 yıl daha az yaşamaktadırlar. Özellikle yüksek hastalık aktiviteli, kronik inflamasyona sahip hastalarda artmış vasküler hasara bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski ve buna bağlı mortalite oranı artabilir (2,37). RA'lı bireylerde miyokard infarktüsü, enfeksiyon, inme, lenfoma ve lenfoproliferatif hastalık, melanotik ve non-melanotik cilt kanseri ve sigara kullananlarda akciğer kanseri riski artmıştır. Bazı çalışmalarda meme ve barsak [Non steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı] kanseri riskinde azalma olduğu söyleniyor (2).

2.1.11. Tedavi

RA'da tedavinin amacı, eklem ağrısı ve şişiliğini azaltmak, deformite gelişimini ve radyolojik hasarı önlemek, hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve eklem dışı tutulumları ve komorbid hastalıkları kontrol altına almaktır (6,43,52). Yani hastalık aktivitesini düşürmek ve ilerlemeyi durdurmaktır (52).

Tedavide semptomları azaltmak için basit analjezikler, NSAİİ ve cox-2 inhibitörleri, opioidler ve kortikosteroidler kullanılır (43). Hem semptomları azaltmak hem de radyolojik ve klinik ilerlemeyi durdurmak için, RA hastasına tanısını takiben erken dönemde Hastalık Modifiye Edici İlaç (DMARD) tedavisinin başlanması önerilmektedir (52).

Aşağıda RA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, kullanılma endikasyonları ve yan etki profilleri hakkında bilgi verilmiştir.

2.1.11.1. Analjezikler

RA hastasında ağrıyı azaltmak için basit analjezikler, NSAİİ'ler ve opioidler verilebilir. Parasetamol yan etkilerinin azlığı ve güvenilirliği nedeniyle verilebilen basit analjeziklerdendir. Fakat ağrıyı kontrol altına almada yetersiz olabilir (43). Bu durumda NSAİİ veya cox-2 inhibitörleri kullanılır. Bunların gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir. Olası gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için tedaviye proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi önerilmektedir (53). RA hastalık seyrini değiştiremedikleri için tek başlarına kullanılmamalıdır (42). Bu grupta salisilatlar, indometazin, ibuprofen, naproksen, diklofenak gibi pek çok ilaç yer almaktadır (40).

2.1.11.2. Glikokortikoidler

Glikokortikoidler (GK) çok hızlı etki gösteren potansiyel antiinflamatuvar ilaçlardır (54). GK'ler Th1 aktivitesini baskılayarak, T hücrelerinden salınan sitokinleri, adezyon molekülleri ve makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederek etki edebilir (40). GK'lerin muhtemel hastalık modifiye edici etkisi öne sürülmüştür (54). Fakat yapılan çalışmalarda yüksek doz kortizon veya prednizolonun uzun süre düzenli kullanımının ciddi yan etkilerine rağmen eklem harabiyetini azalttığına dair kesin sonuç bulunamamıştır (50, 54). DMARD'lar ile kombine edilerek klinik remisyon sağlamaya katkı sağlar (55). EULAR hastalık tanısı konulduğunda aktif dönemde kısa süreli, düşük dozda GK'in tedaviye eklenmesini önermektedir (56).

En çok güçlü anti-inflamatuvar etkileri olan prednizon ve prednizolon tercih edilir (40). GK'ler sistemik (oral, intravenöz) veya lokal (intraartiküler) uygulanabilmektedir. Eklem içi lokal steroid uygulamaları lokal semptomları giderir ve sistemik emilimi düşük olduğu için avantajlıdır. En önemli yan etkisi osteoporozdur (43). ACR 3 aydan fazla 10 mg/gün veya 6 aydan fazla < 10mg/gün kullanan ve yüksek riskli hastalara kemik mineral dansite ölçümünü önermektedir (40). Bu yüzden GK kullanan hastaları osteoporoz riskinden korumak için tedaviye kalsiyum ve vitamin D preparatları eklenebilir (43).

2.1.11.3.DMARD tedavisi

DMARD'lar RA hastalarının tedavisinde merkezi bir yere sahiptir. Bu grupta klasik sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar yer alır (25). Klasik sentetik DMARD'lar; antimalaryal ilaçlar, sulfasalazin (SLZ), metotreksat (MTX), leflunamid (LEF), siklosporin, altın tuzları vs. iken biyolojik DMARD'lar; adalimumab (ADA), infliksimab (İFN), etanercept (ETA), golimumab (GOL), certolizumab, tosilizumab, abatacept vs içerir (52,55,57).

DMARD'ın RA tanısı konulduktan sonra ilk 6 ayda başlatılması tedaviye geç başlatılanlarla karşılaştırıldığında radyolojik ilerlemeyi ve hastalarda oluşabilecek fonksiyon kaybını azaltabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (25,50).

DMARD'ların hücre zarı bariyerindeki kapılar aracılığı ile hem hücre içi hem de hücre dışı etki ettiği düşünülüyor (55).

2.1.11.3.1.Klasik sentetik DMARD'lar

Metotreksat; folik asit antagonistidir. Folat bağımlı enzimleri yarışmalı olarak inhibe ederek pürin ve pirimidin sentezini azaltır (25,40,55). Genellikle düşük dozlarda (10-12,5 mg/hafta) başlanır ve aylık aralıklarla doz arttırılarak maksimum doza (25 mg/hafta) çıkılır (40). Haftada bir oral ya da subkutan uygulama şeklinde önerilir (55). EULAR'ın yeni tedavi önerilerinde birinci basamakta önerilen DMARD eğer kontraendikasyon yoksa MTX'tır. Hasta tolere edemezse ya da metotreksat (MTX) yetmediği takdirde diğer bir DMARD ile değiştirilmesi ya da kombine edilmesi önerilmektedir (50,57).

Leflunamid; leflunamidin aktif metaboliti primidin sentez yolundaki anahtar enzim olan mitokondriyal dehidrooratat dehidrogenazı inhibe ederek primidin sentezini baskılar (55,58). İmmünmodulator ve immünsupresif etkilidir (58,59). İlk 3 gün uygulanan 100 mg/gün yükleme dozundan sonra 10-20 mg/gün dozunda devam edilir (59). Özellikle MTX tolere edilemediği durumlarda yalnız başına ya da MTX yetersiz olduğunda MTX ile kombine olarak kullanılır (40).

Sulfasalazin; sulfasalazin 5-aminosalisilik asit ve sulfapridinden oluşan anti-inflamatuar ve anti-bakteryel etkili bir ajandır (59,60). Etki mekanizması tam olarak

bilinmemesine rağmen MTX gibi folat bağımlı enzimleri inhibe ederek, lenfosit fonksiyonlarını bozmaktadır (55).

500 mg/gün dozunda başlanarak haftada bir 500 mg arttırılarak 4 haftada 2000 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir (40). Erkeklerde oligospremiye ve sperm motilite bozukluğuna neden olduğu görülmüştür. Bu etkisi 3 ay ilaç kullanılmadığında normale döner (59). Gebe olan ya da gebelik düşünen kadınlarda kullanılabilir bir DMARD'tır (25,59).

Anti-malaryal ajanlar; klorokin ve hidrosiklorokin bu grupta yer alır (40). Hidrosiklorokin makrofaj fagolizozomlarındaki pH değerlerini arttırarak, immün cevabı aktive etmektedir ve antikor oluşumunu etkilemektedir (59). Radyolojik progresyon üzerine etkileri diğer DMARD'lar ile karşılaştırıldığında daha azdır (55). Bu yüzden ılımlı yavaş seyirli RA hastalarında ya da kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadırlar (55,59). Klorokin 250 mg/gün ve hidrosiklorokin 400 mg/gün dozunda önerilmektedir (40). Retinopati oluşturması riski nedeniyle tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası her 6 ayda bir göz muayenesi yapılması önerilmektedir (40,59).

Bunların dışında DMARD'lardan siklosporin, d-penisilamin, altın tuzları ciddi toksisite riskleri nedeniyle pek tercih edilmemektedirler (40).

2.1.11.3.2.Biyolojik DMARD'lar

Son 15 yıldır RA patogenezi ile ilgili bilgilerdeki ilerlemeler yeni biyolojik DMARD'ları geliştirmiştir ve RA tedavisinde yeni bir çağ başlatmıştır (55). Bu grupta TNF inhibitörleri (infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab ve golimumab), anti-B hücre terapileri (rituksimab), T hücre kostimulan blokörleri (abatasept), IL-6 (tosilizumab) ve IL-1 (anakinra) inhibitörleri ile protein kinaz inhibitörleri yer almaktadır (59).

TNF inhibitörlerinin yan etkileri; baş ağrısı, kusma, diyare, enjeksiyon yeri reaksiyonları (kaşıntı, kızarıklık, kanama, morarma) enfeksiyonlar [solunum yolu enfeksiyonu, selülit, fırsatçı enfeksiyonlar (özellikle latent tüberküloz reaktivasyonu)], otoanikor gelişimi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, demyelinizan hastalık

(Multiple Skleroz), malignensi (lenfoma), konjestif kalp yetmezliği sayılabilir (57,59,61).

TNF inhibitörlerinin aktif tüberküloz ya da diğer ciddi enfeksiyon durumlarında (sepsis, kronik ya da lokal aktif enfeksiyon, fırsatçı infeskiyon) ve kalp yetmezliğinde (Newyork Heart Association Class III ve IV) kullanımı kontrendikedir. Malign hastalık, kan diskrazileri, demyelinizan hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı, vaskülit ile viral ve alkolik hepatit öyküsü olanlarda tedavinin kar-zarar oranı iyi belirlenmelidir (61).

İnfliksımab: İnfliksımab şimerik mürin/insan IgG1 monoklonal antikordur (62). RA tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan 2. biyolojik ajandır (55). Çözünebilir ve membrana bağlı TNF-alfa'yı bağlayarak, TNF-alfa'nın reseptörüyle bağlanmasını engellemektedir (63,64).

Genellikle 3 mg/kg dozunda 0, 2, 6. haftalarda uygulanan intravenöz yükleme dozundan sonra 4-8 haftada bir idame dozu yapılması şeklinde tedavi düzenlenmektedir (55,63). Yarılanma ömrü 8-10 gündür (52).

Yapılan çalışmalarda MTX ile kombine edilen durumlarda semptom ve bulgularda hızlı gerileme, fiziksel fonksiyonlarda artış ve klinik cevaptan bağımsız olarak radyolojik progresyonda azalma görölmüştür (52,62). MTX'in kombine edilmesi formasyonu önleyici etkisinden ziyade otoantikör oluşumunu önlemesi ve İFN'in etkisini uzatmasıdır (55,64).

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar tedavinin devamlılığında önemlidir. Tipik infüzyon reaksiyonları; dispne, flushing, baş ağrısı, döküntüdür. Myalji, ateş ve poliartralji de görülebilir (63).

Etanercept: RA tedavisinde FDA tarafından kullanımı onaylanan ilk TNF inhibitörüdür (62). İnsan P75 TNF reseptörünün ve IgG1'in Fc kısmının hücre dışı bölgesinden oluşun insan recombinan dimerik füzyon proteindir (57,63,65).

Yarı ömrü (3-6 gün) kısa olduğundan dolayı haftada bir 50 mg ya da haftada iki kez 25 mg subkutan olarak uygulanması önerilmektedir (52,55,62). İlaça karşı antikör gelişimi çok nadir görölmektedir (55).

İnjesiyon bölgesi reaksiyonları ve hipertansiyon sık görülebilen yan etkileridir (52). Yapılan çalışmalarda diğer TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tüberküloz görülme riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (55).

Adalimumab: TNF-alfa'yı bağlayan recombinan üretilen ilk tam insan monoklonal antikorudur (65,66). Sitokinleri bağlar ve onları dolaşımdan uzaklaştırır (57).

Yarı ömrü yaklaşık olarak 13 gündür (62). Standart doz 40 mg/ 2 haftada bir subkutan uygulama şeklindedir (57,67).

Yan etkileri arasında injeksiyon bölge reaksiyonları ile milier tüberküloz ve selülit gibi ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır. Buna rağmen güvenlidir ve iyi tolere edilir. Yan etkileri çok ciddi değildir ve ciddi yan etkiler nadiren görülür (52).

MTX ya da diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabileceği gibi hafif hastalık durumlarında tek başına da kullanılmaktadır (57,68).

Golimumab: İnsan IgG1-kappa monoklonal antikorudur ve TNF-alfa'ya spesifiktir (68). Hem çözünür hem de membrana bağlı TNF'yi bağlar.

Yarı ömrü yaklaşık 13 gündür. Ayda bir 50 mg subkutan önerilir. Yakın zamanda FDA tarafından intravenöz formu onaylanmıştır (0-4.haftalarda ardından 8 haftada bir idame) (62).

En sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı, injeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (52).

MTX'in yetersiz kaldığı ciddi hastalık durumlarında ya da en az bir TNF inhibitörü kullanımına cevapsız durumlarda önerilmektedir (67).

Certolizumab: Certolizumab pegol, polietilen glikolize (PEG) edilmiş, Fc bölgesinden yoksun TNF-alfa monoklonal antikorudur. İnsan antikorlarının rekombinan antijen bağlayıcı fragmanıdır (57,69).

Yarı ömrü yaklaşık 14 gündür (69). Birçok ülkede RA tedavisinde önerilen doz 400 mg 0, 2 ve 4. haftalarda subkutan uygulama şeklindedir. Amerika ve Kanada'da 400 mg her 4 haftada bir olarak uygulanabilmektedir (70).

Çeşitli çalışmalarda tek başına kullanıldığında plaseboya ve MTX ile kombine edildiğinde MTX+ plasebo grubuna göre semptom ve bulgularda ve radyolojik progresyonda anlamlı gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (70,71).

Rituksimab: Rituksimab şimerik (insan/fare) monoklonal CD20 antikorudur (72). CD20+ B hücelere seçici olarak bağlanır (73). CD20 sadece çok olgunlaşmış B hücelerde bulunmaktadır, kemik iliği stem hücelerinde ve pro-B hücelerinde yoktur. Bu yüzden rituksimab sadece dolaşımdaki ve dokudaki olgun B hüceleri üzerinde etki göstermektedir (72). 1000 mg 2 hafta ara ile intravenöz her 6-12 ayda bir önerilmektedir (25).

En sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları (bulantı, hipertansiyon, üşüme, titreme) ve enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların çoğu üst solunum yolu enfeksiyonları ve üriner enfeksiyonlardır. Çok nadir olarak pnömoni, selülit ve sepsis görülebilir (72).

FDA tarafından RA tedavisinde, diğer DMARD'lara ya da MTX ile kombine en azından bir TNF inhibitörüne cevapsız orta şiddette hastalık durumunda kullanımı onaylanmıştır (72,73). TNF kullanmadan TNF kullanımının kontrendike olduğu hastalarda da kullanılabilir (72).

Tosilizumab: RA tedavisinde uygulanan rekombinan insan anti-IL6 reseptör (IL-6R) monoklonal antikorudur. IL-6'nin membrana bağlı ve çözünür formlarını bağlar, IL-6'nin aracılık ettiği sinyal yollarını ve proinflamatuvar etkiyi bloke eder (74,75).

Önerilen uygulama 8 mg/kg dozunda her 4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklindedir. Yakın zamanda Amerika'da subkutan formu kullanımı onaylanmıştır (162 mg/haftada bir subkutan) (62,76). Yarı ömrü 13 gündür (62).

Abatasept: Tam insan solubl füzyon proteindir (77,78). İnsan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) 'ün eksternal zincir bölümü ile insan IgG1'in Fc parçasından meydana gelmiştir (78).

10 mg/kg dozunda 0,2 ve 4. haftalarda uygulanan intravenöz yükleme dozundan sonra 4 haftada bir intravenöz infüzyon ya da 125 mg/haftada bir subkutan idame şeklinde uygulanmaktadır (57,62).

Anakinra: Doğal olarak meydana gelen IL-1 reseptör antagonistinin rekombinan formudur. IL-1 sinyal yolağının blokajını etkiler (79). Yarı ömrü 4-6 saattir bu yüzden 100 mg/gün subkutan olarak uygulanmaktadır (25,62).

Bunların dışında yakın zamanda farklı biyolojik ajanlar çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.

2.1.11.4. Romatoid artrit tedavisinde medikal olmayan yöntemler

Elektroterapi uygulamaları [Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), düşük yoğunluklu lazer tedavisi ve ultrason] ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte tedavide öneren çalışmalar da vardır.

Diğer tedaviler; akupunktur, balneoterapi, yardımcı cihazlar, sıcak terapiler, kriyoterapi, hidroterapi, parafin uygulaması önerilebilir (26).

Terapotik egzersizler diğer tedavilere ek olarak önerilmektedir (6,26).

2.2. YAŞAM KALİTESİ

Dünya sağlık örgütü, sağlığı 'sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir huzur ve iyilik hali içinde olmaktır' şeklinde tanımlamaktadır (80,81). Yaşam kalitesinin dört temel bileşeni bulunmaktadır. Bunlar ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, fiziksel durum ve hastalık/tedavi ile ilişkili belirti ya da bulgulardır (82).

Kısa form (SF) 36: Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölçeğidir.

Sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır. Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol fiziksel fonksiyon, emosyonel rol fonksiyon, mental sağlık, enerji- vitalite, ağrı ve genel sağlık anlayışıdır (83,84).

2.3. SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ)

20 sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi sorgular. Bunlar; giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işlerdir. Her cevap 0-3 arası değerlendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (85).

2.4. HEPSİDİN

2.4.1. Hepsidin keşfi

2001 yılında Park ve ark. çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özelliklerini araştırırken, insan idrarında karaciğerden kaynaklı (hep-) ve invitro koşullarda antibakteriyel özelliklere (-cidin) sahip yeni bir peptid bulmuşlardır ve hepsidin (hepatik bakterisidal protein) olarak adlandırmışlardır (86-88). Bundan bağımsız olarak Krause ve ark. aynı peptidi plazma ultrafiltratından izole etmişler ve LEAP-1 (liver-expressed antimicrobial peptide) olarak adlandırmışlardır (87,88).

2.4.2. Hepsidin yapısı

İnsan hepsidin geni 19q13.1 kromozomunda lokalizedir ve 84 aminoasitlik (aa) öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin sitoplazmaya salınımı esnasında enzimatik parçalanmaya uğrayarak, 64 aa'lık pro-hepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aa'lık öncü peptidin posttranslasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lık matür biyoaktif form, hepsidin-25 oluşur (88).

Park ve ark insan idrarında hepsidin-25'in N terminalinden kesilerek oluşturulan ve muhtemelen hepsidin-25'in yıkım ürünleri olan hepsidin-22 ve hepsidin-20 izoformlarını tanımlamışlardır (88-90). Hepsidin-20 hem serumda hem de idrarda tespit edilirken, hepsidin-22 sadece idrarda tespit edilmiştir (88).

Hepsidin küçük, sisteinden zengin katyonik bir peptiddir (91,92). 4 disülfid bağı ile merdiven gibi birbirine bağlanmış iki koldan ve 8 sistein rezidüsünden oluşur (86, 91).

2.4.3. Hepsidin biyolojik işlevleri

Hepsidin antimikrobiyal etkisinin olduğu ve demir metabolizmasında rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (87-91).

İn vitro koşullarda, insan hepsidininin 10-30 μ M konsantrasyonlarda antibakteriyel ve antifungal etkileri vardır. Diğer birçok katyonik peptidlerde olduğu gibi antimikrobiyal aktivite düşük iyonik güce sahip medya tarafından oluşturulur. İdrar hepsidin konsantrasyonu tipik olarak 3-30 nM (10-100 ng/ml) arasındadır ve enfeksiyonlar sırasında 10 kattan fazla artabilmektedir. Böylece hepsidin idrarda olası antimikrobiyal aktiviteyi sergileyebilir. Hepsidin aktivite gösterdiği karaciğer ve plazma gibi diğer dokulardaki konsantrasyonları henüz kesin olarak bilinmemektedir (90).

Hepsidin, demirin üç ana kaynağından (duedonumdan diyetle demirin emilimi, makrofajlardan geri dönüşümlü demir salınımı ve hepatositlerden depolanmış demir salınımı) plazma kompartmanı içine girişini inhibe eder ve demir regülasyonunda rol oynar (91,93).

Hepsidin demir metabolizmasındaki katkısı, diyetsel demirin alımı ile uyarılan hepsidin sentezinin gözlenmesiyle öne sürülmüştür. Fakat demir metabolizmasındaki spesifik rolü transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği veya fazlalığının etkileri gösterilerek belirlenmiştir (89).

Farelerde yapılan çalışmalarda, hepsidin mRNA'sının hem demir aşırı yüklenmesi hem de lipopolisakkarid ya da terbentin uygulması ile uyarıldığı bulunmuştur (87,91). Bunun sonucunda da demir homeostazisinde ve akut faz cevabında rolü olduğu öne sürülmüştür (91). Akut inflamatuvar cevabın tek bir terbentin injeksiyonu ile uyarılması, farelerde serum demirinde 2 kat azalma ile sonuçlanmış, bu azalma hepsidin ve IL-6 eksikliği bulunan farelerde olmamıştır (89,91).

İnfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik inflamatuvar hastalıklar hipoferremi ve anemi ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda kan hepsidin konsantrasyonu ile ilgili geniş çaplı çalışmalar henüz yayınlanmamış olmasına rağmen küçük çaptaki çalışmalarda bu hastalarda kan hepsidin düzeyinin arttığı

görülmüştür (93). Nemeth ve ark. kronik enfeksiyon veya ciddi inflamatuvar hastalığa bağlı inflamasyon anemisi gelişen hastalarda idrar hepsidin düzeyinde kontrol grubuna göre 100 kat kadar artış olduğunu tespit etmişlerdir (87).

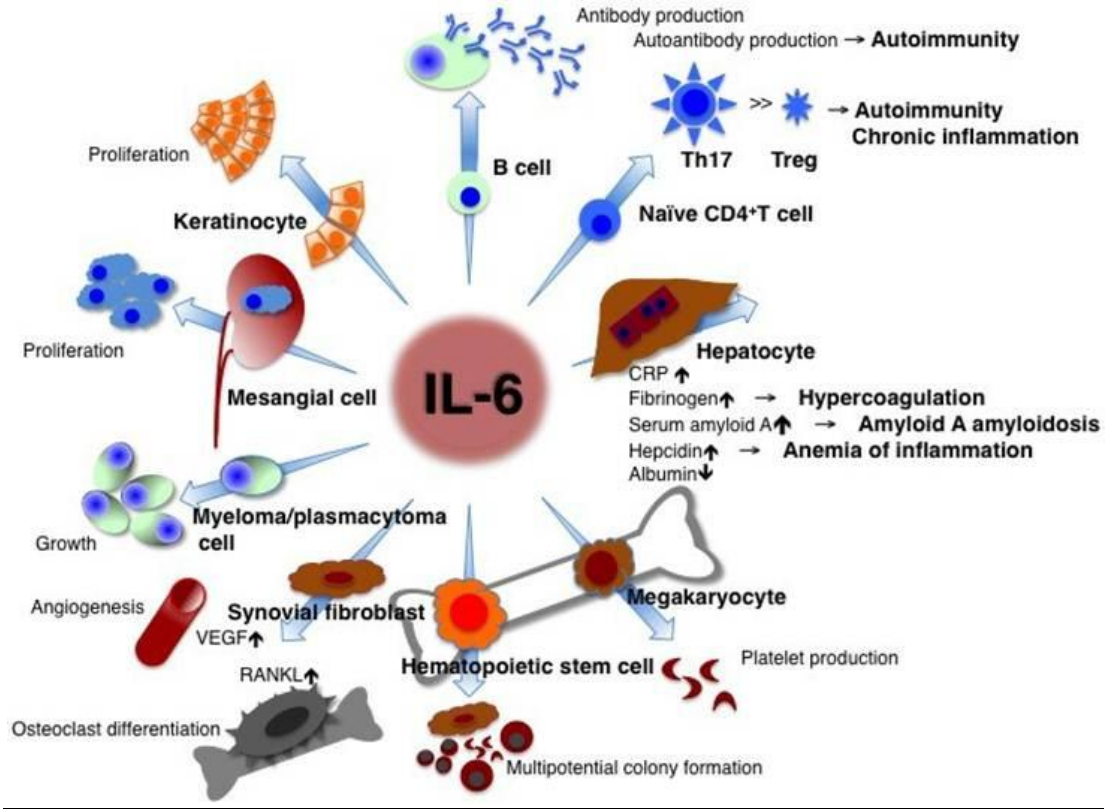
Sonuçta hepsidinin de rol oynadığı inflamasyon anemisinde; serum demirinde ve serum demir bağlama kapasitesinde (transferin) azalma, ferritin ve kemik iliği demir düzeylerinde artma görülür (89).

2.4.4. Hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Nicolas ve ark. hepsidin kodlayan genin inflamasyon, hipoksi, demir yüklenmesi ve anemiye bağlı olarak düzenlendiğini bulmuşlardır (88,91).

Hepatositler hepsidinin ana hücrel kaynağıdır, fakat bakterinin aktive ettiği nötrofil ve makrofajlarda, adipositlerde ve beyin dokusunda da daha düşük miktarlarda hepsidinin sentezlendiği tespit edilmiştir (89,94).

İnfeksiyonlar, lipopolisakkaridler gibi patojene özel makromoleküller ve terbentin injeksiyonu, makrofajlar üzerine etki ederek (hepatik kuffer hücrelerini içeren) IL-6 üretimini uyarır (87,89). Birçok akut faz proteinin üretiminde ana rol oynayan IL-6'nın hepsidin mRNA'sını indüklediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. IL-1 ve TNF- α 'nın hepsidin üretiminde katkılarının olmadığı görülmüştür (86,87,91). Hepatositler tarafından hepsidin sentezi transkripsiyonel olarak IL-6'nın STAT-3 (signal transduction and activator of transcription) sinyal yolağı içindeki aracılığı ile düzenlenir (92-94). Hepsidin üretimi enfeksiyon ve sistemik inflamatuvar hastalıklar esnasında bu ve muhtemel diğer mekanizmalarla arttırılır (Şekil 2) (93).



Şekil 2. IL-6'nin biyolojik işlevleri

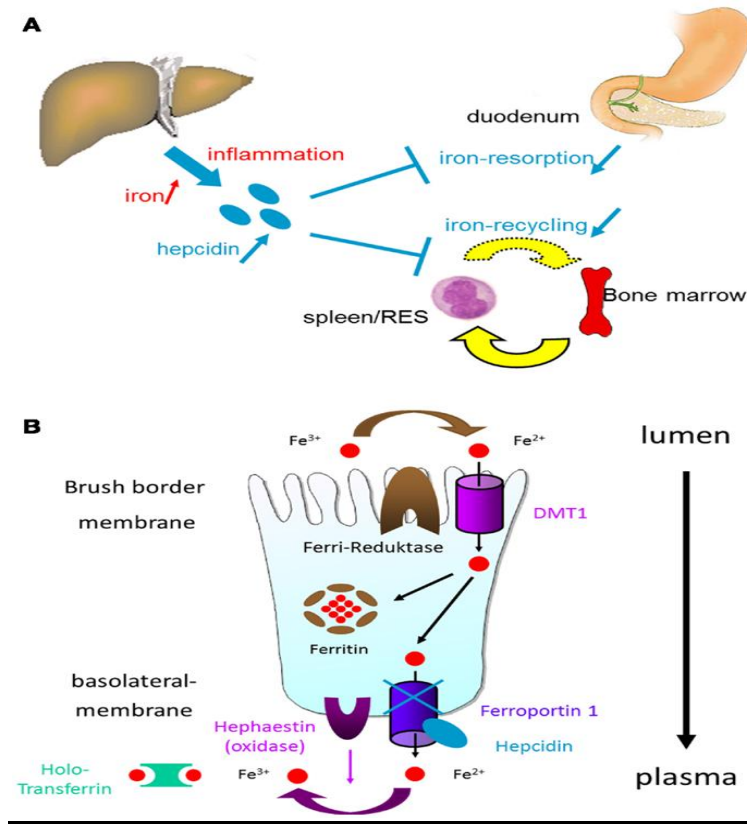
İnflamasyon anemisi gelişen hastalarda idrar hepsidin atılımı bir akut faz proteini olan ferritinin serum düzeyi ile ilişkilidir (87,91). Plazma ferritini, hücrelerdeki demir konsantrasyonuna bağlı olarak retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinden sentezlenir (91). Ferritin hem demir yüklenmesinde hem de inflamasyonda artar (87). Farelerde yapılan çalışmalarda hem hepsidin sentezinin hem de idrar hepsidin konsantrasyonunun kronik demir yüklenmesi ve yüksek demirli diyet alımı ile bir gün içinde arttığı tespit edilmiştir.

Hipoksi eritrosit üretimini artırır, hepsidin düzeylerini azaltır. Bu hepsidinin inhibitör etkilerinin azalmasına, diyetten ve makrofaj-hepatosit depo havuzundan daha fazla demirin kullanılabilir hale gelmesine neden olur. (89)

2.4.5.Hepsidinin etki mekanizması

Plazmaya demir salınımında rol alan temel hücreler enterositler, makrofajlar, hepatositler ve plasental trofoblastlardır (89,90). Ferroportin, bunların yüzeyinde bulunan ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlayan transmembranal yerleşimli bir

proteindir ve üretimi demir tarafından düzenlenir (89). Hepsidin ferroportin ile etkileşerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir. Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır (90). Hepsidin, ince barsakta ferroportini internalize ederek demirin enterositlerden plazmaya taşınmasını baskılar. Sonuçta demir salınımı bloke edilir ve demir başta dalakta olmak üzere makrofaj içerisinde tuzaklanır. Demir depolarının yetersizliğinde hepsidin üretimi azalır, enterositlerin bazolateral membranında yer alan ferroportin demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır (Şekil 3) (89,90).



Şekil 3. Hepsidin'in etki mekanizması

Literatürde hepsidin ve inflamasyon ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmaların hastalık aktivitesinin hepsidin ve/veya prohepsidin düzeyine etkisi ile sınırlı kaldığı görülür. İnflamatuvar artritte Anti-TNF grubu ilaç tedavilerinin hepsidin düzeyine etkisi ile ilgili kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Oysa özellikle RA'da son yıllarda yaygın olarak kullanılan bu ilaçların biyokimyasal belirteçleri nasıl etkilediği merak konusudur.

Bu çalışmanın amacı, RA'lı hastalarda hastalık aktivite skorlarının pro-hepsidin ile ilişkisini ayrıca Anti-TNF tedavilerinin prohepsidin düzeyine etkisini değerlendirmektir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Nisan 2014-Mart 2015 tarihleri arasında başvuran ve 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış olan 18-75 yaş arası 59 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 64 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik bilgileri ve hastalığa spesifik karakteristik özellikleri (örneğin; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aldığı tedaviler gibi) kaydedildi.

Tüm olguların genel fizik muayenesi ve detaylı kas iskelet sistemi muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı ve tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası, ESH, CRP ve RF değerleri hasta dosyalarından tarandı. RA dışında inflamatuvar hastalık tanısı almış olanlar, talasemi ve orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalığı olanlar, sistemik metabolik hastalığı olanlar (kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalıkları), akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, gebeler, araştırma sonucunu etkileyebilecek ilaç kullananlar (demir ilacı, eritropoietin gibi), yakın zamanda kanama öyküsü olanlar, çalışmaya uyum gösterebilecek sosyo-kültürel düzeyin altında olanlar araştırma dışı bırakıldı. Hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanarak anti-TNF (infliksımab, adalimumab, etanercept, golimumab) kullanan ve DMARD (metotreksat, leflunamid, sulfasalazin, hidroksiklorokin) kullanan olmak üzere iki gruba ayrıldı. DMARD grubunda monoterapi ve kombine tedavi ayırımı yapılmadı.

Hastalık aktivitesi DAS 28, son 2 hafta içinde ölçülmüş olan ESH, hekim ve hasta global sağlık değerlendirmesi ile, ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS:0-10) ile değerlendirildi.

Herhangi bir inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan 18-75 yaş arası 64 gönüllü kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi. Sağlıklı gönüllülerden kendi ifadeleri ve hastane kayıtlarının taranması ile saptanan herhangi bir romatizmal veya sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Genel fizik muayene ve detaylı lokomotor sistem muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı.

Hastalık şiddeti ve fonksiyonel özürlülük HAQ ve İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi: Romatoid artrit (WPAI: RA) ile olguların yaşam kalitesi SF-36 ile değerlendirildi.

Çalışmaya katılanların hemoglobin (Hb) ve ferritin düzeylerine göre demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi ve anemisi olmayanlar şeklinde subgruplar oluşturuldu. Erkeklerde Hb düzeyi <13,5 g/dl, kadınlarda <12 g/dl anemiyi belirlemede kullanıldı. Anemisi olanlarda ferritin düzeyi <60 ng/ml demir eksikliği anemisi, 60> ng/ml kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi (20,95).

Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülere araştırma hakkında yazılı ve sözlü bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayanlar çalışmaya alındı.

Çalışma öncesinde araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 19.11.2013 tarihinde 400 sayı numarası ile onay alındı. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince TF.14.06 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Çalışma gruplarına test sonuçlarının etkilenmemesi için kan verecekleri günün öncesinde ağır egzersiz yapmamaları, alkol tüketmemeleri ve akşam yemeğinden sonra bir şey yememeleri önerildi. Saat 8.00-10.00 arasında, oturur pozisyonda ve 8-10 saatlik açlıktan sonra hastaların antekübital venlerinden 5 mL kan örneği serum separatörlü ve pıhtı aktivatörlü tüplere alındı. Alınan kanın pıhtılaşması için oda ısısında 20 dakika bekletildi. Tüpler 4000 rpm'de 10 dakika süre ile 10-18 °C'da santrifüj edilerek elde edilen serum porsiyonlar halinde ependorf tüplerine konuldu ve analiz zamanına kadar -80 °C'da saklandı.

Örneklerin çalışmaya uygunluğu ve hazırlanması

Venöz kandan elde edilen serum -80 °C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Örnekler bir kez çözdürülmüştür. Örneklerin hemolizli veya lipemik olmadığı gözlemlenmiştir. Çalışma tarihinde dondurulmuş örnekler oda ısısında çözdürüldükten sonra 2800 ref'de 5 dakika santrifüj edilerek fibrin ve partiküllerden temizlenmiştir.

Kullanılan gereç ve cihazlar

- Çeşitli ayarlanabilir otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)
- Ayarlanabilir çoklu otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)
- Eppendorf tüpler
- Serum separatörlü ve pıhtı aktivatörlü tüpler (BD Vacutainer SST™ II Advance, NJ, ABD)
- Santrifüj (Nüve, NF 800, İstanbul, Türkiye)
- Mikroplak sallayıcı (Vibramax 100, Heidolgh Ins., Almanya)
- Mikroplak okuyucu (ELx 800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek, ABD)
- Mikroplak yıkayıcı (ELx 500 Auto Strip Washer, Bio-Tek, ABD)
- Roche Cobas c 702 ve Roche Cobas e 602 tam otomatik biyokimya ve immünölçüm cihazları (Mannheim, Almanya)

Prohepsidin ölçümü

Serum prohepsidin düzeyleri ticari enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (ELISA) reaktifleri ile üreticinin önerileri doğrultusunda saptandı (Shanghai Yehua Biological Technology Co.,Ltd. ELISA, Shanghai, China). Bu kit insan serumunda prohepsidin ölçümü için uygundur.

Test prensibi ve ölçümü

Prohepsidin düzeylerini ölçmek için biotinle kaplı antikorların sandviç prensibine dayalı; enzimle bağlanmış immün sorbent yöntemi (Enzyme-Linked İmmune Sorbent Assay, ELİSA) kullanılmıştır. Ölçümde standartlar ve örnekler mikrotitrasyon kuyucukları içerisine pipetlendikten sonra yalnız örneklerin kuyucuklarına prohepsidin antikorları eklenir. Tüm kuyucuklara streptomisin-yabanturpu peroksidazı (HRP) eklendikten sonra, 37 °C de bir saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonrası kuyucuklar mikroplak yıkayıcıda beş kez yıkanır. Sonrasında kromojen A ve B eklenerek 37 °C de 10 dk inkübe edilir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi ile sonlandırılır. Substratın enzimatik dönüşüm düzeyi 450 nm dalga boylu absorbans ölçümü ile saptanır. Ölçülen absorbans örneklerdeki prohepsidin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama (std. sapma) veya medyan [25%-75%] değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya TNF tedavisi alan 25, DMARD tedavisi alan 34 RA'lı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 64 sağlıklı gönüllü alındı.

4.1.Demografik özelliklere göre tanımlayıcı istatistikler

Çalışmaya katılan RA hastalarından TNF grubunun 20'si (%80) kadın, 5'i (%20) erkek, DMARD grubunun 29'u (%85,3) kadın, 5'i (%14,7) erkek ve kontrol grubunun 56'sı (%87,5) kadın, 8'i (%12,5) erkekti. Yaş ortalaması TNF grubunda 49,44 ($\pm 10,54$), DMARD grubunda 54,39 ($\pm 13,37$) ve kontrol grubunda 49,16 ($\pm 10,40$) yılı. Tüm gruplarda, aile öyküsü, sigara kullanım durumu sorgulanarak kaydedildi (Tablo 1). Vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (BMI) tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik özelliklerin üç grupta karşılaştırılması

	TNF(n=25)	DMARD(n=34)	Kontrol(n=64)	P
Yaş [†] (yıl)	49,44 ($\pm 10,54$)	54,39 ($\pm 13,37$)	49,16 ($\pm 10,40$)	0,083
Kadın/Erkek (sayı)	20 /5	29 /5	56 /8	0,680
BMI(kg/m ²) [†]	29,27 (5,19)	28,47 (4,39)	29,6 (4,87)	0,503
Hastalık süresi* (yıl)	11 (5,5-15)	9 (3-14,25)	-	0,001*
Aile öyküsü (%)				
Var	36,0	29,4	6,3	0,001*
Yok	64,0	70,6	93,8	
Sigara kullanımı (sayı)				
Kullanmıyor	19	26	54	0,525
Kullanıyor	6	8	10	

*Medyan[%25-%75]

[†]Ortalama (std.s)

Gruplar yaş, cinsiyet ve BMI açısından benzerdi. Hastalık süresi medyan değeri TNF kullananlarda 11 yıl, DMARD kullananlarda 9 yıldır ($p=0,001$). TNF grubunun 9'unda (%36,0), DMARD grubunun 10'unda (%29,4) ve kontrol grubunun 4'ünde (%6,3) aile öyküsü vardı. Çalışmaya alınan hastaların 14'nün, kontrol grubunun 10'unun sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Sigara kullanan hastaların 6'sı TNF, 8'i DMARD grubundaydı.

4.2.Hastalık şiddeti, aktivitesi ve fonksiyonel özürllülük ile ilgili istatistikler

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin ESH, CRP, RF, HAQ değerleri ve hastaların (TNF grubu ve DMARD grubu) DAS28, VAS değerleri karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalık şiddeti ve aktivitesi skorlarının üç grupta karşılaştırılması

	TNF(n=25)	DMARD(n=34)	Kontrol(n=64)	<i>P</i>
ESH* (mm/h)	11,00 (7-30,5)	16,00 (11-31)	8,50 (6,25-17,50)	0,002*
CRP* (mg/l)	5,09 (3,40-9,13)	6,54 (3,45-13,23)	3,45 (1,54-5,66)	0,001*
RF* (IU/ml)	22,15 (10,92-63,90)	22,40 (12,53-120,10)	10,70 (10,70-11,70)	0,000*
DAS28 [†]	4,00 (±1.21)	4,57 (±1.18)	-	0,074
VAS*	4,00 (2,50-6,00)	6,00(4,00-7,25)	-	0,012*
HAQ*	10,00 (7,0-14,0)	13,50 (4,75-22,25)	2,00 (1,0-5,0)	0,000*

*Medyan[%25-%75]

† Ortalama (std.s)

Üç grupta karşılaştırıldığında ESH' nin medyan değeri TNF kullananlarda 11,00, DMARD kullananlarda 16,00, kontrol grubunda 8,50 mm/h idi ($p=0,002$). CRP'nin medyan değeri TNF kullananlarda 5,09, DMARD kullananlarda 6,54, kontrol grubunda 3,45 mg/l idi ($p=0,001$). RF' nin medyan değeri TNF kullananlarda 22,15, DMARD kullananlarda 22,40 ve kontrol grubunda 10,70 IU/ml idi ($p=0,000$).

Hastalık aktivitesini gösteren DAS28 her iki hasta grubunda özel hesap makinesi ile ESH değeri kullanılarak hesaplandı. DAS28 ortalama değeri TNF kullananlarda 4,00 ($\pm 1,21$), DMARD kullananlarda 4,57 ($\pm 1,18$) idi.

Her iki hasta grubunda değerlendirilen VAS'ın medyan değeri TNF kullananlarda 4,00, DMARD kullananlarda 6,00 olarak ölçüldü ($p=0,012$).

HAQ skoru 0- 60 arasında olup medyan değeri TNF grubunda 10,00, DMARD grubunda 13,50, kontrol grubunda 2,00 bulundu ($p=0,000$).

Hastalarda iş verimi ve faaliyetlerinde bozulma anketi dolduruldu fakat çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun (% 96,3) ev hanımı ve emekli olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

4.3.Yaşam kalitesi ile ilgili istatistikler

Her üç grubun yaşam kalitesi SF-36 doldurularak değerlendirildi. SF-36'nın alt skorları değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyonun medyan değeri kontrol grubunda (85,00) hem TNF (65,00) hem de DMARD (52,50) grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). Fiziksel rol kısıtlaması medyan değeri TNF grubunda 75,00, DMARD grubunda 12,50, kontrol grubunda 85,00 idi ($p=0,000$) ve kontrol grubunda DMARD grubuna göre anlamlı fark vardı. Emosyonel rol kısıtlaması medyan değeri kontrol grubunda (66,70) TNF grubuna (66,70) ve DMARD grubuna (33,30) göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). Enerji-vitalite değeri medyan değeri kontrol grubunda (60,00), TNF grubunda (40,00) ve DMARD grubuna (30,00) göre yüksekti ($p=0,001$). Bu yükseklik kontrol grubunda DMARD grubuna göre anlamlıydı. Mental sağlık skoru medyan değeri TNF kullananlarda 60,00, DMARD kullananlarda 58,00, kontrol grubunda 68,00 idi ($p=0,032$). Bu fark kontrol grubunda DMARD grubuna göre anlamlıydı. Sosyal fonksiyon skoru medyan değeri TNF grubunda 62,50, DMARD

grubunda 56,25 ve kontrol grubunda 75,00 olarak bulundu ($p=0,005$). Ağrı skoru medyan değeri TNF kullananlarda 62,00, DMARD kullananlarda 46,50 ve kontrol grubunda 62,00 idi ($p=0,005$). Genel sağlık skoru medyan değeri TNF grubunda 57,00, DMARD grubunda 33,50 ve kontrol grubunda 62,00 idi ($p=0,001$). Kontrol grubu ile DMARD grubu sosyal fonksiyon skoru, ağrı skoru ve genel sağlık skoru medyan değerleri arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. SF-36'nın alt skorlarının üç grupta karşılaştırılması

	TNF(n=25)	DMARD(n=34)	Kontrol(n=64)	<i>P</i>
Fiziksel fonksiyon	65,00 (42,50-77,50)	52,50 (28,75-80,00)	85,00 (75,00-95,00)	0,000*
Fiziksel rol kısıtlaması	75,00 (25,00-100)	12,50 (0,00-81,25)	85,00 (75,00-95,00)	0,000*
Emosyonel rol kısıtlaması	66,70 (33,30-66,70)	33,30 (33,30-66,70)	66,70 (66,70-66,70)	0,000*
Enerji-vitalite	40,00 (30,00-60,00)	30,00 (20,00-50,00)	60,00 (35,00-70,00)	0,001*
Mental sağlık skoru	60,00 (52,00-72,00)	58,00 (43,00-68,00)	68,00 (53,00-76,00)	0,032*
Sosyal fonksiyon skoru	62,50 (50,00-87,50)	56,25 (37,50-75,00)	75,00 (62,50-87,50)	0,005*
Ağrı skoru	62,00 (41,50-74,00)	46,50 (32,00-65,00)	62,00 (51,00-84,00)	0,005*
Genel sağlık skoru	57,00 (35,00-72,50)	33,50 (22,00-57,00)	62,00 (43,00-80,00)	0,001*

*Medyan[%25-%75]

4.4.Laboratuvar değerleri ile ilgili istatistikler

Tüm hasta ve kontrol grubundakilere hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferin düzeyleri bakıldı. Hb ortalaması kontrol grubunda 13,62 g/dl ($\pm 1,55$), DMARD grubunda 12,70 g/dl ($\pm 1,82$) ve TNF grubunda 12,85 g/dl ($\pm 2,03$) olup kontrol grubunda TNF ve DMARD grubundakilere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,026$). Demirin medyan değeri kontrol grubunda (85,0 ug/dl), TNF kullananlara (57,00 ug/dl) ve DMARD kullananlara (64,00 ug/dl) göre anlamlı derecede yüksekti ($P=0,001$). Demir bağlama kapasitesi medyan değeri TNF grubunda 311,20 ug/dl, DMARD grubunda 288,00 ug/dl ve kontrol grubunda 272,30 ug/dl olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ferritin medyan değeri TNF kullananlarda 20,33, DMARD kullananlarda 36,11, kontrol grubunda 36,16 ng/ml idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Transferrin medyan değeri TNF kullananlarda 298,0 g/l, DMARD kullananlarda 309,0 g/l ve kontrol grubunda 302,0 g/l olup anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Laboratuvar değerlerinin üç grupta karşılaştırılması

	TNF(n=25)	DMARD(n=34)	Kontrol(n=64)	<i>P</i>
Hemoglobin [†] (g/dl)	12,85 ($\pm 2,03$)	12,70 ($\pm 1,82$)	13,62 ($\pm 1,55$)	0,026*
Demir * (ug/dl)	57,0 (35,50- 87,50)	64,0(37,0-76,0)	85,0(57,0-107,50)	0,001*
Demir bağlama kapasitesi* (ug/dl)	311,20 (236,25- 347,0)	288,0 (246,40- 342,85)	272,30 (228,95- 322,90)	0,451
Ferritin * (ng/ml)	20,33 (13,57- 44,06)	36,11 (16,59- 88,04)	36,16 (12,10-80,84)	0,295
Transferrin* (g/l)	298,0 (267,00- 346,00)	309,0 (256,50- 327,00)	302,0 (277,00- 332,25)	0,840

*Medyan[%25-%75]

[†] Ortalama (std.s)

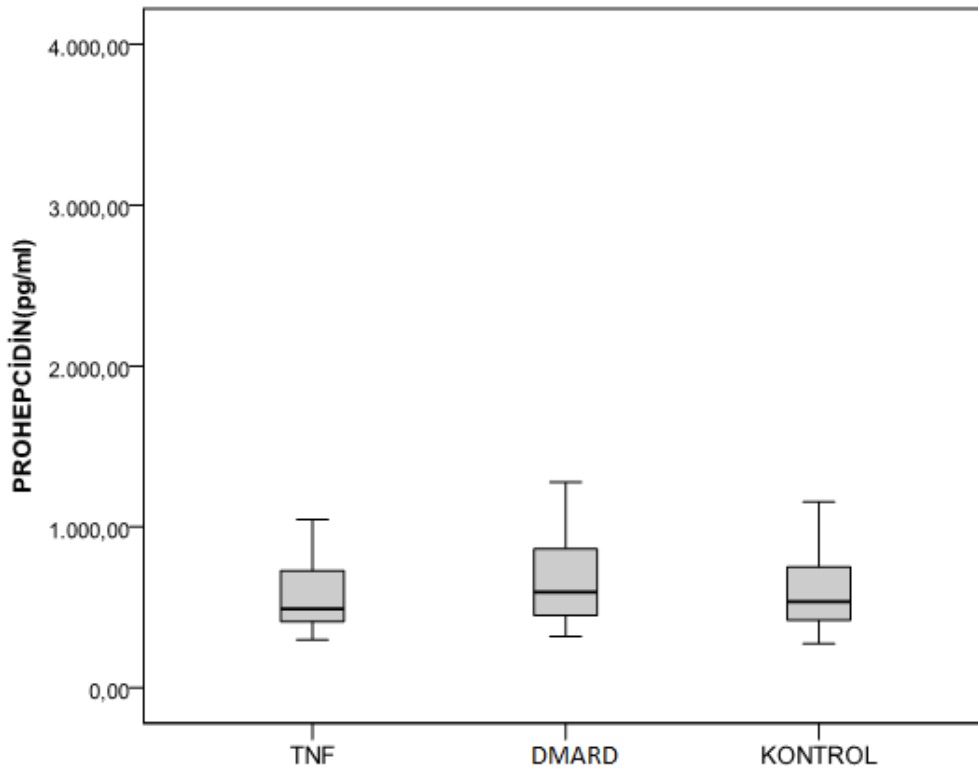
4.5.Prohepsidin düzeyi ile ilgili istatistikler

Üç grubun serum prohepsidin düzeyleri medyan değerleri karşılaştırıldığında TNF grubunda prohepsidin medyan değeri 491,04, DMARD grubunda 594,27 ve kontrol grubunda 534,44 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,523$) (Tablo 5 ve Şekil 4).

Tablo 5. Serum prohepsidin düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

	TNF(n=25)	DMARD(n=34)	Kontrol(n=64)	<i>P</i>
Prohepsidin* (pg/ml)	491,04 [410,78-738,82]	594,27 [448,04-874,59]	534,44 [419,50-776,73]	0,523

*Medyan[%25-%75]



Şekil 4. Serum prohepsidin düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

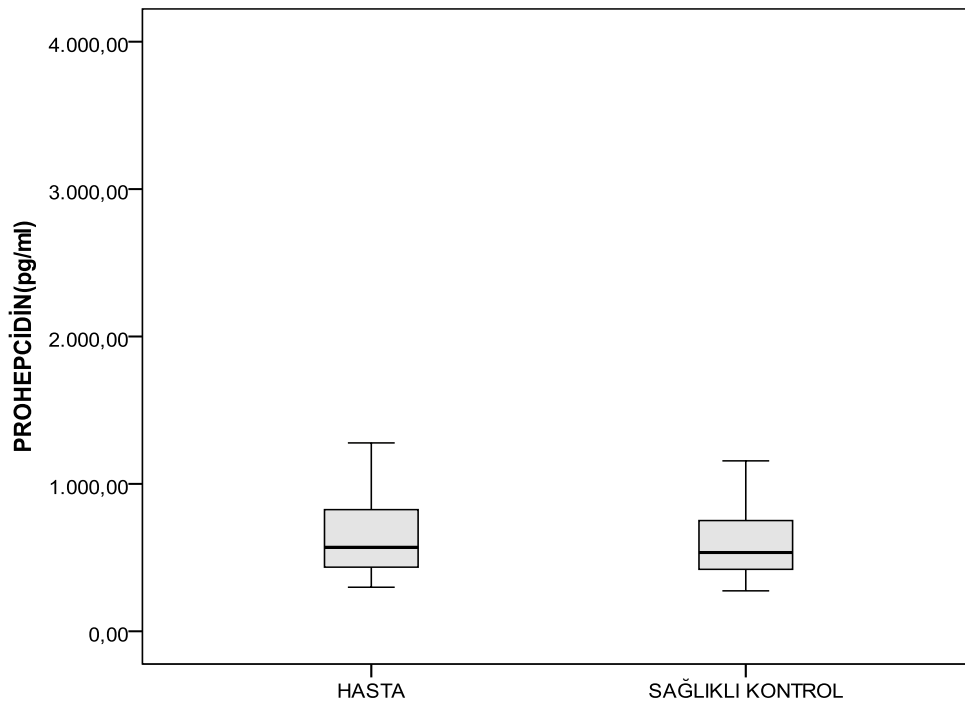
Hastalar (TNF+DMARD kullanan) ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde hastaların serum prohepsidin düzeyi medyan değeri 569,17, kontrol grubunun serum

prohepsidin düzeyi medyan değeri 534,44 pg/ml idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,701$) (Tablo 6 ve Şekil 5).

Tablo 6. Prohepsidin düzeylerinin hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta (n=59) (TNF+DMARD)	Kontrol (n=64)	P
Prohepsidin (pg/ml)*	569,17(431,19- 829,85)	534,44(419,55- 776,73)	0,701

*Medyan[%25-%75]



Şekil 5. Prohepsidin düzeylerinin hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırılması

4.6.Prohepsidin düzeylerinin hastalık şiddeti ve aktivite skorları ile korelasyonu

Her üç grupta ayrı ayrı prohepsidin klinik ölçek sonuçları ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisine spearman korelasyon analiziyle bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

RA kronik, inflamatuvar, otoimmün, poliartiküler bir hastalıktır (1-3). Sinovyal dokunun persistan inflamasyonu, kıkırdak ve kemik gibi eklem yapılarının hasarlanması ve ilerleyici sakatlık ile karakterizedir (96).

RA etyopatogenezinde otoimmün mekanizmanın tetiklenmesinde, kronik inflamasyonun devamında ve eklem hasarının gelişiminde TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF'nin önemli rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (11-13).

Kronik hastalık anemisi RA'nın klinik seyri sırasında sık görülen eklem dışı bulgularındandır. RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda demir metabolizması bozulmaktadır (14). RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda gelişen aneminin patofizyolojisinde karaciğerde 84- amino asit formunda preprohormon olarak üretilen hepsidin adı verilen bir molekülün rol oynadığı 2000'li yıllardan beri yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (19,86-88,97,98). Yapılan araştırmalara göre inflamasyon, sitokin aracılı yollarla hepsidin üretiminde artışa ve hipoferremiye yol açmaktadır. Hipoferremi makrofajlardan, hepatositlerdeki demir depolarından, enterositlerden demirin plazmaya taşınmasının hepsidin tarafından inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir (91,97).

IL-6 RA patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerden biridir ve serum IL-6 düzeyi RA hastalarında hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (4,19-21). Enfeksiyon ve inflamasyon sırasındaki hepsidin sentezindeki artıştan IL-6'nın sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19,97,98).

Son 15 yılda RA patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve anti-TNF tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın tedavi ve remisyonun sağlanmasında önemli aşamalar kaydedilmiştir (55,96).

Literatürde hepsidin ve romatoid artrit ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmaların kronik hastalık anemisinde hepsidin etkisi, hastalık aktivitesinin hepsidin düzeyine etkisi ile sınırlı kaldığı görülmektedir. Hepsidin kronik hastalık anemisinin dışında inflamatuvar bir marker olarak RA'da kullanılabilirliği ve RA'da Anti-TNF grubu ilaç tedavilerinin hepsidin düzeyine etkisi ile ilgili kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Oysa özellikle RA'da son yıllarda yaygın olarak kullanılan bu ilaçların biyokimyasal belirteçleri nasıl etkilediği merak konusudur.

Bu çalışmada biz RA'lı hastalarda hastalık aktivite skorlarının, hepsidinin biyoöncülü olan prohepsidin ile ilişkisini ve Anti-TNF tedavilerinin prohepsidin düzeyine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yapısal içeriğinden dolayı serum hepsidini kolayca ölçülememektedir. Oysa serum prohepsidini ticari ELİSA kit kullanılarak ölçülebilmektedir. Ayrıca hepsidinin daha çok demir metabolizmasını, prohepsidinin de inflamatuvar süreci düzenlediği düşünülmektedir (19). Bu yüzden biz araştırmamızda prohepsidin düzeylerini değerlendirdik.

Hepsidinin üretim ve atılım mekanizması aslında henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (87,99). Hepsidinin üretimi, etki mekanizması ve atılımı, kronik inflamasyon ve anemi ilişkisi ile ilgili siroz, kronik hepatit c, hemakromatozis, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalıkları (crohn hastalığı ve ülseratif kolit), behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi pek çok hastalıkta araştırma yapılmıştır (19,20,95,99-104).

Daha önce yapılan çalışmalarda hepsidin sentezinin RA patogenezinde önemli rol oynayan IL-6 tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (4,19-21,97,98). Hae-Rim Kim ve arkadaşları 2010 yılında 40 RA hastasında yaptıkları bir çalışmada serum prohepsidin düzeyi ile serum TNF-alfa, IL-1 β ve IL-6 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (19). Aynı çalışmada RA hastalarında hastalık aktivitesini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Hastalar DAS28 değerlerine göre (5,1< aktif RA ve 5,1> inaktif-ılımlı RA) iki gruba ayrıldığında ise serum prohepsidin düzeyinin aktif RA'lı hastalarda anlamlı derece daha yüksek olduğu bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda hasta grubunda ve kontrol grubunda prohepsidin düzeyi karşılaştırıldığında hastalarda prohepsidin düzeyi medyan değeri kontrol grubuna göre yüksekti fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmada prohepsidin konsantrasyonu ile DAS28, hassas eklem sayısı, RF, ESH, CRP düzeyleri gibi hastalık aktivite göstergeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, serum demiri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (19). Oysa bizim çalışmamızda her üç grupta serum prohepsidin konsantrasyonu ile DAS28, RF, ESH, CRP, demir arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. 3 grupta

ESH, CRP, RF değerleri kaşılaştırıldığında hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek tespit edildi. DAS28 ortalaması DMARD kullanan hastalarda TNF kullanan hastalara göre daha yüksekti fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Koca ve ark. (20) 2008 yılında yaptığı çalışmada 72 RA, 28 SLE ve 33 sağlıklı kontrol grubunda serum prohepsidin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hb ve serum demiri RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken prohepsidin düzeyleri ile hastalık aktivite skorları, Hb, serum demir düzeyleri ve sitokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Fakat RA hastalarında prohepsidin ve RF titreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim alışmamızda da Hb ve serum demir düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Fakat transferrin ve ferritin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

Diğer bir çalışmada Koca ve ark. (95) 37 behçet hastası ve 28 RA hastasında prohepsidin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu alışmada ESH, CRP düzeyleri RA ve behçet hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum prohepsidin düzeyi RA hastalarında behçet hastalarına ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi RA hastalarında prohepsidin düzeyi ile CRP ve DAS28 skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda prohepsidin kortikosteroid, DMARD ve biyolojik ajan tedavilerine göre serum konsantrasyonu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (19). Bizim alışmamızda kullanılan ilaçlara göre prohepsidin konsantrasyonu değerlendirildiğinde TNF grubunda 491,04, DMARD grubunda 594,27 ve kontrol grubunda 534,44 pg/ml idi. DMARD grubundaki yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RA hastalarında kronik inflamasyona bağlı olarak prohepsidin konsantrasyonunun arttığını düşündürmektedir. TNF grubunun DMARD grubundan daha düşük konsantrasyonda olması anti-TNF tedavilerin TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi inflamasyonda rol oynayan sitokinleri DMARD grubuna göre daha kuvvetli baskılayıcı etkisine bağlı olabilir. Bu, her ne kadar DMARD tedaviler RA hastalarında klinik remisyonu sağlıyor görünsede aslında inflmasyonun tam olarak baskılanmasında anti-TNF'lerin daha etkili olduğunu gösterebilir.

2013 yılında Kossiva ve ark. (102) yaptığı bir çalışmada hepsidinin ateşli çocuklarda akut inflamasyondaki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya bakteriyel ve viral enfeksiyonlu hastalar alınmıştır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlu hastalar arasında hepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark görülmezken, her iki grupta enfeksiyon sonrası hepsidin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Hepsidinin ferritine benzer şekilde akut faz proteini olarak rolünün olduğu birçok in vitro ve hayvan deneylerinde ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre serum hepsidin düzeyi özellikle akut inflamasyonda rol oynarken kronik dönemde tedavi ile düşmektedir. Bizim çalışmamızda prohepsidin düzeyinin kontrol grubuna göre beklenenden düşük olması, daha çok kronik dönemdeki hastaların değerlendirilmesine bağlı olabilir.

Hepsidin sentezinin anemi, hipoksi, demir yüklenmesi ve inflamasyon ile düzenlendiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (88,91,97). Bu yüzden çalışmalarda prohepsidin konsantrasyonu değerlendirilirken Hb, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferin düzeyleri de değerlendirilmiş arada anlamlı korelasyon varlığı araştırılmıştır (19,20,95).

Çalışmaların birinde RA hastaları anemik ve anemik olmayan şekilde iki gruba ayrıldığında her iki gruptaki prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca prohepsidin düzeyi ile ferritin, transferin ve total demir bağlama kapasitesi arasında korelasyona rastlanmamıştır (19). Bizim çalışmamızda da prohepsidin düzeyi ile ferritin, transferin ve total demir bağlama kapasitesi arasında korelasyon yoktu.

Koca ve ark. (95) yaptığı çalışmada serum demir ve hematokrit düzeyi RA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. RA grubunda serum prohepsidin düzeyi ile hematokrit ve ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Behçet hastalarından 3 hastada kronik hastalık anemisi, 5 hastada demir eksikliği anemisi saptanırken, RA hastalarından 6 hastada kronik hastalık anemisi ve 5 hastada demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Serum prohepsidin düzeyi kronik hastalık anemili Behçet hastalarında ve RA hastalarında demir eksikliği olan ve anemisi olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada, RA hastalarının 14'ünde kronik hastalık anemisi ve 10'unda demir eksikliği anemisi olmak üzere toplam 24 hastada anemi tespit edilmiştir. Kronik hastalık anemili RA hastalarında anemisi olmayan hastalara göre DAS28, ESR, CRP ve ferritin düzeyleri daha yüksek saptanırken, prohepsidin düzeyleri göreceli daha düşük saptanmıştır. Demir eksikliği olan RA hastalarında anemisi olmayan hastalara göre ESR daha yüksek, ferritin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Fakat DAS28 ve sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (20). Biz de yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubunu anemi açısından değerlendirdiğimizde, TNF kullananlardan 5'inde demir eksikliği anemisi, DMARD kullananlardan 7'sinde demir eksikliği anemisi ve 5'inde kronik hastalık anemisi, kontrol grubundan 8 vakada demir eksikliği anemisi tespit ettik. Fakat yapılan istatistiksel ölçümleri anlamlı derecede değiştirmedikten ve anemi subgrupları oluşturulduğunda yeterli sayıda vaka olmadığından anemi olanları, olmayanlarla birlikte değerlendirdik.

Yaşam kalitesinde bozulma, kas-iskelet sistem hastalıklarına sıklıkla eşlik etmektedir. Daha önceki yapılan bazı çalışmalarda da kas-iskelet sistem hastalıklarında yaşam kalitesi değerlendirilmiştir ve bu hastalıklarda yaşam kalitesinin bozulduğu bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda SF-36'nın alt grupları her üç grupta değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon skoru ve emosyonel rol kısıtlaması kontrol grubunda TNF ve DMARD grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, fakat TNF ve DMARD arasında istatistiksel fark yoktu. Fiziksel rol kısıtlaması, mental sağlık skoru, sosyal fonksiyon skoru, ağrı skoru ve genel sağlık skoru kontrol grubunda DMARD grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, fakat kontrol grubu ile TNF grubu arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar her ne kadar RA hastalarında fiziksel fonksiyonu yerine getirebilme kabiliyeti ve emosyonel rol kısıtlanması açısından her iki grup (TNF ve DMARD) karşılaştırıldığında benzer olsa da, TNF kullanan grubun daha iyi hissettiklerini ve daha iyi yaşam kalitesine sahip olduklarını göstermektedir.

Wolfe ve ark. (106) yaptıkları bir çalışmada HAQ'nın hastalığın seyri boyunca şiddetinde oluşan değişiklikleri gözlemede en az diğer klinik ölçümler kadar başarılı olduğunu bulmuşlardır.

Strand ve ark. (107) HAQ ve hasta tarafından değerlendirilen diğer ölçümlerin (örneğin hasta global değerlendirme), aktif tedavi alan grup ve plasebonun etkilerini

ayırt etmede inflamasyonun laboratuvar bulgularıyla uyumlu olduğunu ve eklem sayısı gibi hekim tarafından uygulanan değerlendirme parametrelerine göre çok daha başarılı olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda hastalık aktivitesini, şiddetini ve özürlülük düzeyini HAQ ve VAS ile değerlendirdiğimizde VAS medyan değeri DMARD kullananlarda TNF kullananlara göre anlamlı derece yüksek olduğunu gördük. HAQ kontrol grubunda TNF ve DMARD grubuna göre anlamlı derece düşüktü, fakat TNF ve DMARD arasında HAQ skoru açısından anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar TNF kullanan hastalarda hastalık aktivite ve şiddetinin DMARD grubuna göre daha düşük seyrettiğini göstermektedir. Serum prohepsidin konsantrasyonu ile SF-36 alt skorları, HAQ ve VAS ile korelasyon saptanmadı.

Hiç tedavi başlanmamış RA hastaları ya da erken RA hastalarının çalışmaya alınamamış olması araştırmamızın en önemli limitasyonunu oluşturmaktadır. Biz çalışmamızda serum prohepsidin düzeyi ile RA hastalık aktivitesi ve anti-TNF ile arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durum prohepsidin düzeyinin, RA'nın akut döneminde kanda yükseldiği, tedavi sonrası kronik dönemde düştüğü şeklinde yorumlanabilir. Erken dönem aktif RA hastalarının kontrol grubu olarak değerlendirileceği çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hasta grubunda ve kontrol grubunda prohepsidin düzeyi karşılaştırıldığında hastalarda prohepsidin düzeyi medyan değeri kontrol grubuna göre yüksekti fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. Üç grubun serum prohepsidin düzeyleri medyan değerleri karşılaştırıldığında TNF grubunda prohepsidin medyan değeri 491,04, DMARD grubunda 594,27 ve kontrol grubunda 534,44 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
3. Her üç grupta ayrı ayrı serum prohepsidin düzeyinin klinik ölçek sonuçları ve biyokimyasal parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
4. Üç grupta ESR, CRP, RF değerleri karşılaştırıldığında hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek tespit edildi. DAS28 ortalaması DMARD kullanan hastalarda TNF kullanan hastalara göre daha yüksekti fakat arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
5. Her üç grupta serum prohepsidin konsantrasyonu ile DAS28, RF, ESR, CRP, demir arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
6. Hb ve serum demir düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Fakat transferrin ve ferritin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.
7. Prohepsidin düzeyi ile ferritin, transferin ve total demir bağlama kapasitesi arasında korelasyon yoktu.
8. TNF kullananlardan 5'inde demir eksikliği anemisi, DMARD kullananlardan 7'sinde demir eksikliği anemisi ve 5'inde kronik hastalık anemisi, kontrol grubundan 8 vakada demir eksikliği anemisi vardı.
9. SF-36'nın alt grupları her üç grupta değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon skoru ve emosyonel rol kısıtlaması kontrol grubunda TNF ve DMARD grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, fakat TNF ve DMARD arasında istatistiksel fark yoktu. Fiziksel rol kısıtlaması, mental sağlık skoru, sosyal fonksiyon skoru, ağrı skoru ve genel sağlık skoru kontrol grubunda DMARD grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, fakat kontrol grubu ile TNF grubu arasında anlamlı fark yoktu.

10. Hastalık aktivitesini, şiddetini ve özürölük düzeyini HAQ ve VAS ile değerlendirdiğimizde VAS medyan değeri DMARD kullananlarda TNF kullananlara göre anlamlı derece yüksekti. HAQ kontrol grubunda TNF ve DMARD grubuna göre anlamlı derece düşüktü, fakat TNF ve DMARD arasında HAQ skoru açısından anlamlı fark yoktu.

11. Serum prohepsidin konsantrasyonu ile SF-36 alt skorları, HAQ ve VAS ile korelasyon saptanmadı.

12. Çalışmamızın etkinliğine katkı sağlamak için erken dönem ve hiç medikal tedavi almamış olan RA hastalarının değerlendirileceği daha uzun süreli ve daha çok vaka örneklemlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünöyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Feldmann M, Brennan FM, ve Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*, 1996;85;3:307–310.
2. Scott DL, Wolfe F ve Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 2010;376;9746:1094–1108.
3. Niu X, Chen G. Clinical biomarkers and pathogenic related cytokines in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014;698192:7
4. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A et al. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop*. 2014;18;5(4):516-36.
5. Järvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24: 19-28.
6. John M. Davis 3rd, MD ve Eric L. Matteson, MD, MPH. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):659-73.
7. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):633-639.
8. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1): 30-37.
9. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW ve Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011;63(8):459-66.
10. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee KW ve Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2): 369-377.
11. Chen G. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(1):27-36.

12. Burska A, Boissinot M ve Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:545493.

13. O' Gradaigh D, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis.* 2004;63: 354–359.

14. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA ve ark. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2009;48(6):421-6.(31)

15. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2005;18(2): 171-82.

16. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin- central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology.* 2007;78: 1-10.

17. Ganz T. Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;29-35.

18. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL- 6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.*2004;113(9): 1271-6.

19. Kim HR, Kim KW, Yoon SY, Kim SH ve Lee SH. Serum Pro-hepcidin Could Reflect Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):348-52.

20. Koca SS, Isik A, Ustundag B, Metin K ve Aksoy K. Serum pro hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Inflammation.* 2008;31(3):146-53.

21. Yoshida Y ve Tanaka T. Interleukin 6 ve rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2014:698313.

22. Hashizume M ve Mihara M. The Roles of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis.*2011:765624.

23. Ruparelia PB, Shah DS, Ruparelia K, Sutaria SP, Pathak D. Bilateral TMJ Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Dent.* 2014;2014:262430
24. Klareskog L, Catrina AI ve Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*;2009; 373:659-72.
25. Schneider M ve Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27-28): 477-84.
26. Brosseau L, Rahman P, Poitras S, Toupin- April K, Paterson G, Smith C et al. A systematic critical appraisal of non pharmacological management of rheumatoid arthritis with Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. *PLoS One.* 2014;19;9 (5): e95369
27. Ardıç F, Köybaşı M, Fındıkoğlu G, Yorgancıoğlu ZR. Romatoid artrit etyopatogenezinde T-hücrelerinin rolü. *Fiziksel tıp.* 2005;8(3):173-178
28. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.*2002; 46: 625-31.
29. Akkoç N. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. *RAED dergisi.* 2010;2;1-8.
30. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of Disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology.* 2006; 8: 425- 433
31. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid artrit eklemler hastalığının patogenezi. *TOTBİD Dergisi.* 2006;5: 3-4; 101-110.
32. Marc C. Hochberg vd. *Rheumatology.* Tansu Arası vd (çev). Medikal yayıncılık 4. Baskı, 2011:801-808
33. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW ve Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2012;70 (9): 392-9
34. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978;298(16):869-71

35. Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4(suppl 3):265-72.
36. Costenbader KH ve Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):204.
37. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84;11: 1245-52
38. Oliver JE ve Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5): 252
39. Cutolo M, Villaqgio B, Crabiotta C, Pizzorni C, Serio B ve Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2002;1(5): 284-9
40. Mehmet Beyazova ve Yeşim Gökçe Kutsal. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Güneş tıp kitabevleri 2. Baskı. 2011: 2199-2220
41. Mohan VK, Ganesan N ve Gopalakrishnan R. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Genet.* 2014;93(2): 597-605
42. Rindfleisch JA ve Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005;15;72(6):1037-47
43. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Australian Fam Physician.* 2010;39(9): 626-28
44. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD ve Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar).* 2010;5(4):286-91
45. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F ve Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2): 123-31
46. Young A ve Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5): 907-27

47. Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S ve Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):808-13
48. Dubey S, Gaffney K. Management of early rheumatoid arthritis. *Clin Med.* 2005;5(3):211-4
49. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA ve van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;6;15(1):368
50. Kyburz D, Finckh A. The importance of early treatment for the prognosis of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13865
51. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(02): i86- i88
52. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed Rep.* 2013;1(2): 177-184
53. Inotai A, Mészáros A. Determinants of NSAID choice in rheumatoid arthritis—a drug utilization study. *Acta Pol Pharm.* 2012;69(4): 773-7
54. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P ve Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11): 3371-80
55. Meier FM, Frerix M, Hermann W ve Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013;5(9):955-74
56. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3): 492-509
57. Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J et al. Biologics in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2014;10;144: w13950

58. Wiacek R, Kolossa K, Jankowski T, Jeka S, Karmowski M ve Gworys B. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(3):337-42
59. Kumar P ve Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;8;6: 35-43.
60. Ogrendik M. Antibiotics for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med*. 2013;27;7: 43-7
61. Kiely PD, Deighton C, Dixey J, Ostör AJ; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Biologic agents for rheumatoid arthritis- negotiating the NICE technology appraisals. 2012;51(1): 24-31
62. Vivar N ve Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Primes Rep*. 2014;6;6:31
63. Costello JC ve Halverson PB. A new era in rheumatoid arthritis treatment. *WMJ*. 2003;102 (7): 29-33
64. Maini RN ve Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2002;2:22-8
65. Schwartzman S, Fleischmann R ve Morgan GJ Jr. Do anti- TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2004;2: 3-11
66. Zamora- Atenza C, Diaz- Torne C, Geli C, Diaz- Lopez C, Ortiz MA, Moya P et al. Adalimumab regulates intracellular TNF- α production in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;18; 16(4): R153
67. Smith HS, Smith AR ve Seidner P. Painful rheumatoid arthritis. *Pain Physician*. 2011;14(5): E427-58

68. Simsek I. TNF inhibitors- new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010;68(3):204-10
69. Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73(1): 75-97
70. Goel N ve Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010;2(2): 137-47
71. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2): 261-70
72. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3): 200-3
73. de Lemos LL, Costa Jde O, Machado MA, Almedia AM, Barbosa MM, Kakehasi AM et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(3): 220-30
74. Curtis JR, Perez- Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4): 381-8
75. Shetty A, Hanson R, Korsen P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014;28;8: 349-64
76. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence.* 2014;1;8: 1051-9
77. Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5): 159-68

78. Sibilias J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5 Suppl 46): S46-56
79. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennet R et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8): 1006-12
80. Soygür H. Şizofreni ve yaşam niteliği. *Klinik psikiyatri*.1: 2003;9-14
81. Arslantaş D, Metintaş S, Ünsal A, Kalyoncu C. Eskişehir Mahmudiye ilçesi yaşlılarında yaşam kalitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2006;28: 81-9
82. Aydemir Ö. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi ve yaşam kalitesi. *T Klin J Int Med Sci*. 2006;2: 85-8
83. Pınar R. Diabetes Mellitus'lu hastaların yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin incelenmesi, Doktora Tezi, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2005.
84. Tanrıverdi N, Özçürümez G, Çolak T, Dürü Ç, Emiroğlu R, Zileli L ve ark. Quality of Life and Mood in Renal Transplantation Recipients, Donors, and Control: Preliminary Report. *Transplantation Proceedings*. 2004;36: 117-19
85. Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheum*. 2004;51: 14-19
86. Leong WI, Lönnerdal B. Hepsidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr*. 2004;134(1): 1-4
87. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;1;102(3):783-8

88. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL ve Swinkels DW. Hepsidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1):90-7
89. Ganz T. Hepsidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;29-35
90. Ganz T. Hepsidin- a regulator of intestinal iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2): 171-82
91. Deicher R ve Hörl WH. Hepsidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):521-4
92. Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;151-8
93. Ganz T ve Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9): 1434-43
94. Nemeth E ve Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3): 78-86
95. Koca SS, Ateş O, Üstündağ B, Çeliker Ü, Özgen Metin ve Işık A. Serum prohepcidin level in behçet's disease. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28: 601-605
96. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D et al: ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020-30
97. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2007;5(3):117-125

98. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Acquila M, Bicocchi MP et al. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol.* 2013;90(4):323-30
99. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L ve Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;8;102(6):1906-10
100. Przybyszewska J, Żekanowska E, Kedziora-Kornatowska K, Boinska J, Cichon R ve Porzych K. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):105-11
101. Nagy J, Lakner L, Poór VS, Pandur E, Mózsik G, Miseta A et al. Serum prohepcidin levels in chronic inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010;4(6):649-53
102. Kossiva L, Soldatou A, Gourgiotis DI, Stamati L ve Tsentidis C. Serum hepcidin: indication of its role as an 'acute phase' marker in febrile children. *Ital J Pediatr.* 2013;25; 39: 25
103. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Brucker T, Kallinowski B et al. Prohepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut.* 2004;53(5):735-43.
104. Jaroszewicz J, Rogalska M, Flisiak I ve Flisiak R. Successful antiviral therapy is associated with a decrease of serum prohepcidin in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2010;14;16(14):1747-52.
105. Núñez M, Sanchez A, Nuñez E, Casals T, Alegre C ve Muñoz- Gomez J. Patients' perceptions of health related quality of life in rheumatoid arthritis and chronic low back pain. *Qual Life Res.* 2006;15(1):93-102
106. Wolfe F, Pincus T ve Fries JF. Usefulness of the HAQ in the clinic. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):811

107. Strand V, Cohen S, Crawford B, Smolen JS, Scott DL; Leflunomide Investigators Groups. Patient-reported outcomes better discriminate active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(5):640-7.