



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-CCP DÜZEYLERİNİN, HÜCRE
YÜZEY BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Süleyman Cenk AKŞİT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Özlem BÖLGEN ÇİMEN**

MERSİN-2008

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında, çalışma sũresi boyunca desteğini esirgemeyen, ilk tanıdığım gũnden itibaren her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli hocam Doç. Dr. Özlem Bũlgen İmen'e en içten teŐekkũrlerimi sunarım.

Asistanlığım sũresince bilgi ve birikimlerini daima bizlere aktarma çabasında olan, sorunlarımızı dinleyen ve özũm arayan, bilimsel ve insani yönleriyle de örnek aldığım değerli hocalarım Doç. Dr. GũnŐah Őahin'e, Doç. Dr. Ali Biçer'e, Doç. Dr. Nurgũl Arıncı İncel'e, Yrd. Doç. Dr. Melek Sezgin'e yũrekten teŐekkũr ederim. Ayrıca, rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarda bulunan Nũroloji, Ortopedi ve Travmatoloji, Dahiliye Anabilim Dallarının değerli Őęretim ũyelerine teŐekkũr ederim.

Bu tezin başlangıcından bitimine kadar katkılarını hiç esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Őęretim ũyesi Doç. Dr. Burak imen'e, tezin istatistiksel verilerinin oluŐturulması aşamasında her tũrlũ destek ve kolaylığı sağlayan Araştırma Gũrevlisi Mehmet Ali Sungur'a teŐekkũrũ bir borç bilirim.

Son olarak tũm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme teŐekkũr ederim.

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	4
2. ABSTRACT	6
3. GİRİŞ-AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	9
ROMATOİD ARTRİT	9
4.1. Epidemiyoloji	9
4.2. Etyoloji	9
4.2.1. Genetik Faktörler.....	10
4.2.2. Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler	11
4.2.3. Enfeksiyöz Faktörler.....	12
4.2.4. Diğer Nedenler	12
4.3. Patoloji ve Patogenez	13
4.3.1. Sinoviyuma İnfiltrat Olan Hücreler.....	13
4.3.3. Sitokinlerin Rolü	14
4.3.4. Hücre Üretimi	15
4.3.5. CD'ler	15
4.3.5.1. CD25	16
4.3.5.2. CD40 ~	16
4.3.5.3. CD69	17
4.4. Romatoid Artrit Kliniği	17
4.4.1. Eklem Tutulumu	18
4.4.1.1. El Eklem Tutulumu	18
4.4.1.2. Diğer Eklem Tutulumları	19
4.4.2. Sistemik Tutulum.....	20
4.4.2.1. Deri Altı Nodülleri.....	20
4.4.2.2. Cilt Bulguları	20
4.4.2.3. Akciğer Tutulumu.....	21
4.4.2.4. Kas Tutulumu	22
4.4.2.5. Göz Bulguları.....	22
4.4.2.6. Nörolojik Tutulum.....	22

4.4.2.7. Böbrek Tutulumu	23
4.4.2.8. Amiloidoz	23
4.4.2.9. Romatoid Vaskülit.....	23
4.4.2.10. Karaciğer Tutulumu	23
4.4.2.11. Felty Sendromu	24
4.4.2.12. Osteoporoz Sıklığı	24
4.4.2.13. Kanser Sıklığı	24
4.5. Tanı	24
4.6. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı	25
4.7. Laboratuvar Bulguları	26
4.7.1. Romatoid Faktör.....	26
4.7.2. Akut Faz Proteinleri.....	28
4.7.2.1. CRP	29
4.7.2.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH).....	29
4.7.3. Tam Kan Sayımı (Hemogram)	30
4.7.4. Anti-CCP Antikorları	31
4.8. Radyoloji.....	33
4.8.1. Direk Grafi.....	33
4.8.2. Ultrasonografi (USG).....	36
4.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	37
4.9. Prognoz	38
4.10. Fonksiyonel Değerlendirme	38
4.10.1. Hasta Anketleri (HAQ).....	39
4.10.2. Ağrı Ölçümü	39
4.10.3. Hasta ve Hekimin Genel Durum Değerlendirilmesi	40
4.10.4. Fiziksel Ölçümler.....	40
4.11. Hastalık Aktivasyon – Remisyon	41
4.11.1. DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru)	41
4.11.2. RA’te Remisyon Kriterleri	41
4.12. Mortalite.....	41
4.13. Tedavi.....	42
4.13.1. Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAII).....	42

4.13.2. Kortikosteroidler	43
4.13.3. Hastalığın Seyrini Değiştiren İlaçlar (DMARD'lar)	43
4.13.3.1. Metotreksat (MTX)	43
4.13.3.2. Sulfasalazin	44
4.13.3.3. Anti Malaryal İlaçlar	44
4.13.3.4. Leflunomid	45
4.13.4. Diğer İlaçlar	45
4.13.5. Biyolojik Ajanlar	45
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
5.1. Flow Sitometrik Analiz	48
5.2. CCP IgG Ölçümü	49
5.3. IL2, IL6, IL8, IL10 ve TNF- α Ölçümü	49
5.4. İstatistiksel Analiz	49
6. BULGULAR.....	51
7. TARTIşMA	70
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
9. KAYNAKLAR.....	77
10. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	92
11. şEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	94
12. TABLOLAR DİZİNİ	96

1. ÖZET

Erken dönemde Romatoid Artrit (RA) tanısını koymak için klinik, immunolojik veya radyolojik olarak standart oluşturacak kriterler yoktur. Bu çalışma; romatoid artritli hasta ve kontrol olgularının kan örneklerinde Anti-CCP ile T hücre yüzey belirteçleri ve sitokinlerin düzeylerini saptamayı, bunların hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar ile olan ilişkisini saptamayı amaçlamaktadır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde izlenen, 1987 ARA tanı kriterlerine göre RA tanısı almış, ortalama yaşları $52,00 \pm 7,8$ olan RA'li 45 kadın hasta çalışmaya alındı. İnflamatuvar hastalığı olmayan ortalama yaşları $48,21 \pm 7,8$ olan 38 kadından kontrol grubu oluşturuldu. Ayrıntılı anamnez ve klinik muayenenin ardından hastaların ağrı düzeylerini belirlemek için Vizüel Analog Skala (VAS), hastalık aktivitesi için Disease Activity Score (DAS 28) ölçümleri uygulandı. Hastalar radyolojik olarak anterior-posterior el grafilerinde modifiye Sharp (Genant/Sharp) skalası kullanılarak değerlendirildiler. Hasta ve kontrollerin ESH, CRP, RF, anti-CCP, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, CD45, CD14, CD19, CD3, CD4, CD8, CD25, CD40, CD69 değerleri analiz edildi.

Hastaların ESR ve CRP düzeyleri, kontrollerin ESR ve CRP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ($p < 0,001$). Anti-CCP, kontrol grubu olgularının hiçbirinde pozitif bulunmazken, hasta grubu olgularının 44 (%97,8)'ünde pozitif, 1 (%2,2)'inde ise negatif olarak bulunmuştur. RA'lilerde TNF- α , IL6 ve IL10 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ($p < 0,05$, $p < 0,001$; $p = 0,003$). Hasta grubunda, CD19 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p < 0,05$), CD25 düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). Anti-CCP düzeylerinin tanı süresi ve radyolojik eklem aralığı daralma skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede korele olduğu görülmüştür ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Sonuç olarak, Anti-CCP'nin RA'li hastaların tanı ve takiplerinde değerli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Ancak anti-CCP'nin diğer sitokinler ve lenfosit yüzey belirteçleri ile ilişkisi konusunda daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-CCP, radyolojik hasar, romatoid artrit, sitokin düzeyleri, T hücre yüzey belirteçleri

2. ABSTRACT

There aren't efficient clinical, immunological or radiographical criteria for early Rheumatoid Arthritis (RA) diagnosis. This study aims to investigate Anti-CCP and T cell surface markers in sera of RA patients and also to analyse the correlation of these parameters with disease activity and radiological destruction.

Forty-five female patients (mean age; $52,00 \pm 7,8$) who have been diagnosed as RA according to ARA 1987 criteria and being followed-up in of Department of Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinics of Mersin University Medical School Hospital were included in the study. Control group was formed by 38 female subjects (mean age; $48,21 \pm 7,8$) without any inflammatory disease history. Visual Analogue Scale (VAS) and Disease Activity Score (DAS 28) of RA patients were recorded after performing a detailed history and physical examination. Modified Sharp (Genant/Sharp) scale was used for radiological evaluation of patients. ESR, CRP, RF, anti-CCP, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, CD45, CD14, CD19, CD3, CD4, CD8, CD25, CD40, CD69 parameters were analysed in sera of both RA patients and controls.

ESR and CRP values of patients were significantly higher than controls' ($p < 0,001$). Anti-CCP was positive in 44 (%97,8) patients and negative in 1 (%2,2) patient. And it was negative in whole controls. TNF- α , IL6 and IL10 levels levels were significantly increased in patients with RA ($p < 0,05$, $p < 0,001$; $p = 0,003$). CD19 values were significantly lower ($p < 0,05$) and CD25 results were significantly higher ($p = 0,001$) in RA group. Anti-CCP parameters of patients with RA revealed statistically significant correlation with duration of diagnose and joint space narrowing ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

In conclusion, we suggest that anti-CCP is a valuable parameter for patients with RA both in diagnosis and monitoring. Further detailed studies are needed to illuminate the relationship between anti-CCP and other cytokines and lymphocyte surface markers.

Key Words: Anti-CCP, cytokin levels, radiological damage, rheumatoid arthritis, T cell surface antigen

3. GİRİŞ-AMAÇ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır¹. Dünya çapında prevalansı yaklaşık % 1 olan RA, dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılan otoimmün hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür^{2,3}.

RA eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterizedir. Hastalığın ilk belirtisi, genellikle parmak eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek, omuz etkilenir. Aktive olmuş inflamatuvar mediatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar⁴.

Günümüzde eroziv eklem hasarının RA'in çok erken dönemlerinde oluştuğu saptanmıştır⁵. Ancak erken dönemde RA tanısını koymak için klinik, immunolojik veya radyolojik olarak standart oluşturacak kriterler yoktur. Birçok çalışma Amerikan Romatizma Derneği (ACR) 1987 kriterlerini altın standart olarak kabul eder. Ancak erken RA'in postviral artropatiler, spondiloartropatiler ve kendini sınırlayan diğer artropatilerden ayırıcı tanısını yapmak zordur⁶. Hastalık akut, yavaş ilerleyen şekilde ya da sinsi başlayabilir. Tipik semptomları olanlarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk dönemlerinde klinik semptomlar belirgin değildir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır.

RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test Romatoid Faktördür (RF). RF, Ig G molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur ve RA'li hastaların serumlarında %60-80 gibi yüksek oranda bulunur. RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısal değeri düşüktür⁷.

Romatoid artritte RF dışında otoantikorlar da tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikor (AKA) ve anti-fillagrin

antikoru sayılabilir. Bu otoantikolar sitrülin içeren antijenik yapıları bağlarlar. Sitrülin rezidülerinin RA otoantikoları tarafından tanınan antijenik determinantların temel kısımları olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda RA'li hastalarda bu otoantikoların dışında, Anti- CCP (cyclic citrullinated peptide; siklik sitr linlenmiş peptid) de sıklıkla ölçülmektedir. CCP'e karşı oluşan bu antikolar, RA için yeni ve oldukça spesifik bir belirteçtir. Çalışmalarda Anti-CCP otoantikolarının RA tanısı için  zg ll ğu %91-98, duyarlılığı ise %41-67 oranında değişmektedir. Ayrıca Anti-CCP antikolarının eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve erken RA teşhisinde kullanılabilecek bir test olabileceği bildirilmiştir^{2,8,9}.

Bu alışma; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması neticesi sakatlıklara yol açan romatoid artritli hasta grubundan ve kontrol grubundan elde edilen kan örneklerinde Anti-CCP ile hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayan T lenfosit yüzey belirteçlerinin düzeylerini saptamayı, bunların hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar ile olan ilişkisini saptamayı amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır¹.

Romatoid artrit hem en çok görülen kronik inflamatuvar eklem hastalığı, hem de en çok görülen oto-immün hastalıktır¹⁰. Hastalığın ana klinik bulgusu periferik küçük eklemleri tutan simetrik, destrüktif poliartrittir; ancak, eklem dışı bulgular da görülebilir¹¹.

4.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevalansı ortalama %0.5–1.0 civarındadır. Pima yerlileri (%5.3) ve Chippeva yerlilerinde (%6.8) yüksek prevalans değerleri bildirilmiştir. Buna zıt olarak da Çin ve Japon populasyonlarında, çok düşük prevalans değerleri rapor edilmiştir¹². RA insidansı kadınlarda erkeklerden 2–3 kat daha yüksektir¹³. Hastaların %80'i 35–50 yaşları arasındadır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır¹.

Yapılan populasyon çalışmalarında RA insidansında, son 40 yıl içinde progresif bir azalma görülmektedir. Bu durum da bize RA'in gelişiminde genetik kadar çevresel faktörlerin de önemini göstermektedir¹⁴.

4.2. Etiyoloji

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulanlar; genetik, hormonal ve enfeksiyöz faktörlerdir.

4.2.1. Genetik Faktörler

Farklı etnik grupların, farklı coğrafi bölgelerde kendine özgü hastalık riskini koruması yanında, hastalığın aile bireyleri veya ikizler arasında (özellikle monozigotik ikizlerde) genel topluma göre daha sık görülmesi hastalığın gelişiminde genetik rolün önemini göstermiştir¹⁵. Monozigot ikizlerde RA görülme olasılığı dizigot ikizlere göre dört kat daha fazladır¹⁶. Aile öyküsü olan bireylerde RA gelişme riski, normal populusyona göre 1,7 kat daha fazladır¹⁵.

Romatoid artritinin sebebi olarak sadece %30'luk bir dilim genetik faktörlere dayandırılabilir. Geri kalan sebepler tam olarak açıklanamamış değildir¹⁷.

Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya bilinen diğer adıyla İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), MHC sınıf I ve II ürünleri ile T hücrelerine antijenik peptidleri sunan sistemi sağlayan bir gen bölgesidir.

30 yıl önce Peter Stastny HLA-DR4 (HLA-DR1*04) ile RA arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda birkaç HLA-DRB1 (*0101, *0401, *0404, ve *0408) allelinin bu hastalıkla ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu allellerde, DRB1 molekülünün 3. hiperdeğişken bölgesinde 5AA (Q70K/R R A A74) olarak adlandırılan aminoasid dizisi içeren ortak bir alan görülmektedir ve bu alana SE (shared epitope; paylaşılan epitop) adı verilmiştir. Daha sonralarda DRB1*1001(RRRAA) ve DRB1*1402 (QRRRAA), SE pozitif DRB1 alleller içine dahil edilmiştir¹⁸. Hastalıkla ilgili bu allelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 alleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu olduğu bildirilmektedir¹⁹.

Değişik alleller arasında da güç açısından farklılıklar görülmektedir. Örneğin hastalık oluşumu açısından HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101'den daha güçlü bir duyarlılığa sahiptir²⁰.

8 yıllık takiplerde, HLA DR4 pozitif RA hastalarında, DR4 negatif hastalara oranla 5 kat daha fazla kemik erazyonları geliştiği görülmüştür²¹.

Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada da sadece HLA DRB1*0404'ün RA'e yatkınlıkla ilişkili olup, diğer ortak epitop taşıyan allellerin hastalığın progresyonu ve şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁰. Hastalığa yatkınlık

oluşturabilmesi açısından HLA-DR1 allelleri 3 grupta toplanabilir; yatkınlık oluşturan DR4 (DRB1*0402 ve *0403 subtipleri hariç) ve DR1, nötral DR3 ve DR15 ve koruyucu gözükten DR7, DR8, DRB1*0402²².

4.2.2. Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler

RA'in kadınlarda daha sık görülmesi hastalık gelişiminde hormonal faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın gebelik sonrası kötü seyri daha çok pro-inflamatuvar özellikleri olduğu bilinen prolaktin ile açıklanmaya çalışılmaktadır²³. Son dönemde yapılan pek çok çalışmada özellikle genç yaşlarda ve yüksek dozda östrojen ve progesteron içeren preparat kullanımının koruyucu olabileceği yolunda bulgular elde edilmiştir. Östrojen replasman tedavisi alan hastalarda hastalık aktivitesi bir miktar azalabilir²⁴.

Hamilelik sırasında RA'in remisyona girmesinin anne-fetus HLA antijenlerindeki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu konu tartışmalıdır²⁵.

Östrojenlerin immün sistem üzerine genel olarak stimülatör etkisi vardır. Artmış kadın/erkek oranı için bu bir faktör olabilir²⁵.

Androjenlerin gerek insanlarda gerekse hayvanlarda erkekleri otoimmün hastalıklardan koruyabilmeleri nedeniyle özel önemleri vardır. RA'li erkeklerde ortalama testesteron seviyeleri kontrollerden yaklaşık %25 daha düşük olup, bazı çalışmalar RA'li kadınlarda da hem testesteron hem de dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyelerinde düşüklük saptanmıştır²⁶.

RA'in kendisi de androjen üretimini baskılamakla birlikte bu ilişkinin neden mi, sonuç mu olduğu kesin değildir²⁶.

HLA B15(+) erkeklerde androjen konsantrasyonları daha düşük olup, B15 ile RA arasında özellikle erkeklerde ilişki bulunmuştur.

4.2.3. Enfeksiyöz Faktörler

RA'in, genetik olarak yatkın bir konakçıda, enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'in dünya çapındaki yaygınlığı göz önüne alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya çapında yaygın bulunması gerekmektedir.

Mycoplasma Fermantus, Proteus Mirabalis, Mycobakterium Tuberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Ebstein-Barr Virüs, HSV Tip6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır. Bu enfeksiyöz ajanların nasıl hastalık yaptıkları ile ilgili ileri sürülen çeşitli görüşler vardır. Bunlar;

- Mikrobiyal yapıların sinoviyumda birikip kronik inflamatuvar yanıt oluşturması,
- Mikroorganizmanın inflamatuvar yanıtın doku bütünlüğünü bozarak antijenik peptidleri

açığa çıkartması (ısı şok proteinleri ve tip II kollajen),

- Mikroorganizmaya karşı üretilen çeşitli antikorların çapraz reaksiyon ile antijenik

benzerlik taşıdığı eklem dokusuna zarar vermesi

- Başka bir hipoteze göre de RA standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur^{27,28}.

4.2.4. Diğer Nedenler

Diyet: Zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir.

Sigara: Sigaranın doza bağımlı olarak RA şiddetini arttırdığı bildirilmiştir.

Evcil Hayvanlar: Kontrollü bir çalışmada RA'li hastaların prepubertal dönemde kedi ile yakın temaslarının olduğu gözlenmiştir. Daha zayıf bir ilişki kuşlarla da bulunmuştur.

Negatif İlişkiler: Gut ve RA nadiren birlikte bulunurlar. Şizofrenililerde RA'ya yakalanma riski 4-6 kat daha az bulunmuştur²⁹.

4.3. Patoloji ve Patogenez

RA'de klasik görünüm; iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, proliferasyon döşeyici sinoviyal hücre karışımından oluşan bir pannus görünümüdür. Sinoviyal membranda villöz çıkıntılar oluşur. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir. Hastalığın daha da ilerlemesiyle pannus, komşu eklem kıkırdağını erezyona uğratarak tahrip eder, eklemden kalıcı kalsifikasyonlara, fibrosizasyon ve ankiloza neden olabilir³⁰.

4.3.1. Sinoviyuma İnfiltrasyon Olan Hücreler

B lenfosit ve RF: B hücreleri yüzeylerinde antijen reseptörü olarak görev yapan immünglobulinler taşırlar. B hücreleri sinoviyal hücrelerin %1-5'ini oluştururlar ve inflamatuvar süreçlerde yer alırlar. İmmün kompleksler üreterek nötrofil aktivasyonu sağlarlar³¹.

T Lenfosit: CD4+ (Cluster Designation) yardımcı T hücreleri (Th), B hücrelerinin antikor üretimine, fagosit aktivasyonlarına yardımcı olurlar ve immün cevabın kalitesini arttırlar. T hücreleri, sinoviyal hücrelerin yaklaşık %40'ını oluşturur. RA'deki dominant T hücresi, CD4+ T hücreleridir³¹.

Fagositler: Monosit, makrofaj ve nötrofilleri içerirler. Patojen ve antijenleri yok etmekle görevlidirler.

Makrofaj Benzeri Hücreler: Sinoviyal hücrelerin yaklaşık %20'si makrofaj yüzey belirteçleri ekspresyon ederler. Bu hücreler antijenleri CD4+ T hücrelerine sunarlar.

Nötrofiller: Sinovyumdan çok sinovyal sıvı içerisinde rastlanır. Bu hücreler eklem dokusuna göç ederler. Burada kartilaj hasarında ve sinovyal inflamasyonda görev alırlar. Lizozomal enzim ve serbest oksijen radikalleri ile kartilaja zarar verirler³¹.

Fibroblast Benzeri Hücreler: Romatoid sinovyadaki temel hücrelerdir. Non fagositiktirler. HLA DR üretmezler. Adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri üretirler. Sinovyal hiperplazi ve pannus oluşumunda görevlidirler.

4.3.2. İmmün Yanıt

Th1, MHC molekülleri ile bağlantı kuran antijenik peptid üretirler. Ardından T hücreleri bu antijenik peptidleri algılayıp, antijen MHC kompleksine bağlanırlar. Bu antijen prezentasyonu RA'in patogenezinde önemli bir mekanizmadır. RA hastalarında sinovyumda, bellek T hücreleri yer alır ve bunlar daha önceden görülen antijenlere karşı, inflamatuvar süreçte rol alır³¹.

4.3.3. Sitokinlerin Rolü

Sitokinler hücreler arasındaki kimyasal haberleşmede rol alırlar. Hücre büyümesi, diferansiasyon, inflamasyon, doku tamiri ve immün cevapta rol alırlar. Hücre aracılı ve antikör aracılı immün cevap arasındaki bağlantıyı sağlar.

Aktive olan T hücreleri, IL-2 aracılığıyla efektör T hücrelerini oluşturur. CD4+ efektör T hücreleri, Th1 veya Th2 olarak 2 ana gruba dönüşebilir. İmmün yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücre sel bağışıklığa yönlenecek (Th1) ya da humoral yanıt yoluna (Th2) girecektir. IFN- γ ve IL12 varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne, IL-4 ve IL10 varlığında uyarılmış T hücreleri ise Th2 yönüne doğru yönelir.

RA sinovyasında, IL1, IL-6, TNF- α , IL-18, GM-CSF (Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör) gibi diğer sitokinler de bulunur ve inflamasyonda görev alır.

TNF- α ve IL-1, kemotaksis, angiogenez, damar geçirgenliği, matriks metaloproteinaz üretimi ile T ve B hücrelerinin üretimi ve aktivasyonunda görev alır. IL-1 daha çok, hastalığın destrüktif özelliğinden sorumludur. TNF- α ise proliferatif ve inflamatuvar süreçlerden sorumludur³¹.

4.3.4. Hücre Üretimi

Romatoid sinovyumda hücre artışı, angiogenezle sağlanır. Neovaskülarizasyonda angiogenik sitokinler görev alır. Bunlardan en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörüdür. İnflamatuvar bölgede lökosit üretiminde selektinler rol oynar. E-selektin hücre ve endotel arasında bağlantıyı sağlar. Düşük affiniteli bağlanma, hücrenin kan damarı duvarından geçmesine neden olur. Bu nedenle endotel hücreleri yapışkanlığı sağlamak için IL-8 benzeri faktörler üretirler. Hücre yapışmasında ICAM'lar (Hücrelerarası adezyon molekülü) görev alır. ICAM-1 özellikle makrofajlarda, makrofaj benzeri sinovyum hücrelerinde, fibroblastlarda yer alır. RA'de sinovyal endoteli tarafından üretilen VCAM-1 (Vasküler hücre adezyon molekülü) hücre immobilizasyonunda rol alır³¹.

4.3.5. CD'ler

Lenfositler yüzey belirteçlerine göre ayırt edilirler. Lenfositlerin yüzey belirteçleri monoklonal antikorların (MoA) tayininde kullanılır. Uluslararası isimlendirmede bu belirteçler CD olarak isimlendirilir. Her MoA özel bir hücrenin özel bir belirteğine bağlanır. CD numaraları özel MoA'ın bağlandığı belirteçi ifade eder. Bu moleküler belirteçler aynı zamanda hücrenin moleküler durumunun da belirleyicisidirler.

Örneğin: Soy belirteçi CD3, sadece T hücrelerinde bulunur, olgunlaşma belirteçi CD1, sadece timusta gelişmekte olan hücrelerde bulunur, dolaşımdaki T hücrelerinde yoktur. İşlev belirteçi; CD25, sadece antijen ile uyarılan hücrelerde bulunur.

4.3.5.1. CD25

IL-2 reseptörü alfa zinciridir. CD4(+)CD25(+), aktive T ve B hücreleri ve daha düşük ölçüde dentritik hücrelerde eksprese edilir. Ayrıca, T ve B hücre gelişmesi sırasında geçici olarak eksprese edilir. CD25 + T hücreleri özellikle otoimmünitede görev alır. CD4+ CD25+ T hücrelerinin organ spesifik otoimmünitede görev aldıkları tespit edilmiştir.

CD4+CD25+ T hücreleri immünolojik self tolerans gelişiminde görev alırlar. Özellikle erken dönem aktif RA hastalarında, dolaşımdaki T hücrelerindeki CD4+CD25+ hücre ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. İmmün yanıtının değerlendirilmesinde, CD4+CD25+'liği önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. Azalmış ekspresyonları endotel aktivasyonunu olumsuz etkiler³²⁻³⁴.

4.3.5.2. CD40

CD40 ligand (CD154), TNF ailesi üyelerindedir. CD40L, trimer şeklinde olup aktif olan CD4+, CD8+ T hücrelerinde eksprese olmaktadır. Bunun dışında, monosit, aktif B hücreleri, epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler ve trombositler üzerinde değişik seviyelerde görülebilir. CD40/CD40L interaksiyonu antijen prezentasyon hücreleri ve T hücreleri arasındaki etkileşim ve aktivasyon için çok önemli rol almaktadır^{35, 36}.

CD40 ve ligandı arasındaki etkileşimler insanlarda çeşitli hücre aracılı immün cevaplardan sorumludur. CD40 ligandının, CD4+T hücreleri ile etkileşmesi, B hücrelerinde proliferasyona ve diferansiasyona yol açar. CD40L ekspresyonu hiper immünglobulin G sendromu ile ilişkili olabilir. Bu sendromda aktive olan T hücrelerindeki fonksiyonel CD40L gen ekspresyonu azalmıştır. SLE (sistemik lupus eritromatozis) hastalarında da CD40L değişiklikleri görülür. RA'te CD4+T hücrelerinde, CD40L ekspresyonunun artması aktif hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir^{35, 36}.

4.3.5.3. CD69

CD69 C-lektin süper ailesine ait bir transmembran, homodimerik moleküldür. Genellikle aktive olan lökositlerde eksprese olur. Sinovyal sıvıdaki T hücrelerindeki CD69 ekspresyonu, hücreler arası etkileşimde, sitotoksik aktivitede ve sitokin üretiminde görev alır.

Kronik sinovit yapan durumlarda, (RA, SLE, immün vaskülit gibi) CD69 ekspresyonunun periferik kandaki lenfositlerde arttığı gösterilmiştir.

CD69, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, otoimmün reaksiyonlarda ve inflamasyonun düzenlenmesinde görev alır. Özellikle RA'te, CD69 kartilaj ve kemik destrüksiyonundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunda yer alır³⁷⁻³⁹. Çalışmalarda CD69'un kemik iliği hücre aktivasyonunda da yer aldığı gösterilmiştir.

4.4. Romatoid Artrit Kliniği

Klasik olarak romatoid artrit, küçük eklemleri tutan simetrik bir poliartrit olarak tanımlansa da omuz, dirsek, diz gibi büyük eklemler de sık olarak tutulmaktadır. Tutulan eklemlerde sinovyal hipertrofi ve efüzyona bağlı olarak şişlik, ağrı ve işlev kaybı vardır. Akut evrelerde bir miktar sıcaklık olsa da eritem genel olarak yoktur. Sabahları veya uzun süren istirahat sonrası eklemler ve çevrelerinde görülen tutukluk hastaların önemli bir yakınmasıdır ve sabah sertliği olarak tanımlanır. Bu semptom bazı hastalarda öğle saatlerine kadar sürebilir. Sabah sertliğinin 1 saatten uzun sürmesi tanı, 15 dakikadan kısa sürmesi ise remisyon göstergesi olarak kullanılır⁴⁰.

Hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Bu prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir. Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. %10 oranındaki hasta grubunda ise aylar ve hatta yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi enflamasyon bulguları hakimken, ileri dönemlerde, hastalığın kontrol altına

alınmadığı kişilerde, deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar^{41,42}.

4.4.1. Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı hastalığın çoğunda ana sorundur. Ölçülmesi zor olmasına ve farklı kültürlerde farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir eklem ağrısının sabah tutukluğu ile birlikte olması, ağrının enflamatuar özellikte olduğunu gösterir.

RA'te eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır. Bu bulgular RA tanısı koymak için kullanıldığı gibi, şiş ve hassas eklem sayıları hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve klinik çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. Ağrı sıklıkla bol miktarda ağrı lifleri bulunan ve gerilmeye karşı ya da şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden köken alır. Eklem şişliği, eklem içinde sıvı varlığından, sinovyal proliferasyondan ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanabilir.

Başlangıçta ağrı hareketleri kısıtlamaktadır. İnflamasyonlu eklem, eklem hacmini arttırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyonda tutulur. Daha sonra fibroz ya da kemik ankilozları veya yumuşak doku kontraktürleri sabit deformitelere yol açmaktadır. RA'te erken dönemde görülen bir bulgu, eklemlerin etrafında kas atrofisinin gelişmesidir. Bu da hastada ağrı ile orantısız bir güçsüzlüğe neden olur^{41, 43, 44}.

Romatoid artrit tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve metatarsfalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporamandibuler eklem (TME), sternoklaviküler eklem ve krikoritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (özellikle de C1-C2 eklemi) dışında genellikle omurga tutulumu olmaz⁴¹.

4.4.1.1. El Eklem Tutulumu

MKF eklemlerde şişmeyle birlikte, PİF eklemlerindeki simetrik fuziform şişlik RA için tipiktir. Bilek kemiklerinin sinoviti RA'in neredeyse değişmez bir özelliğidir ve hareket kısıtlılığına, deformite ve median sinir sıkışmasına neden olabilir. En sık bulgu el bilek ekleminin ekstansiyon, parmakların fleksiyon yönünde kısıtlanmasıdır. Düğme iliği (boutonniere) deformitesi, kuğu boynu (Swan neck) deformitesi, birinci parmakta görülen Z deformitesi, elde en sık görülen deformitelerdir. Bu deformiteler kollateral ligamanların desteğinin kaybına bağlıdır. MKF eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen 2 deformite ise parmakların metakarplara göre volar subluksasyonu ve ulnar deviasyonudur. Ulnar deviasyon çoğunlukla el bileklerindeki radial deviasyonla birlikte görülür. El bileklerinde erken dönemlerde ulnar stiloidde şişme ve bilekte ekstansiyon kısıtlanması görülebilir. Gelişen deformiteler sonucu hastalar ellerini yumruk pozisyonuna getiremez, ince cisimleri tutamazlar ve kavrama gücünde azalma meydana gelir. Ulnar styloidin erezyonu, sivri kemiksi çıkıntıların oluşmasına ve ekstansör tendonlarda yırtılmalara neden olabilir⁴¹⁻⁴⁴.

Tendonlar da eklemler gibi sinovyumla kaplıdır. Fleksör tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi izlenir. Ağrı, interosseal kas atrofisi gelişimine katkıda bulunur. RA'te parmaklarda fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri, ekstansör tenosinovite bağlı el bileğinin dorsal yüzünde, tenosinovite bağlı şişlikler ve karpal tünel sendromu sık görülür⁴¹.

4.4.1.2. Diğer Eklem Tutulumları

Dirseklerde fleksiyon kontraktürü, krepitasyon, radial sinirin tuzak nöropatisi, olekranon bursiti görülebilir. Omuzlar genellikle geç dönemde tutulur. Subakromiyal bursit, eklem erezyonları ve hareket kısıtlılığı görülebilir. Ayaklarda çekiç parmak deformitesi, halluks valgus, MTF eklem tutulumu görülebilir. Diz tutulumu sıktır ve erken dönemde, bazen ilk tutulan eklem olarak karşılaşılabılır. İlerleyen evrelerde %80 oranında tutulum gösterir. Her üç kompartman da tutulur. Baker kisti, kuadriseps atrofisi, fleksiyon kontraktürü görülebilir. RA'te kalça eklemi tutulumu sık değildir. Hareket kısıtlılığı, adduktör kontraktür nedeniyle fonksiyonel bacak

kısalığı, iliopsoas, trokanterik, iskial bursit, asetebular protrüzyona kadar giden erezyon ve deformiteler görülebilir. C1- C2 seviyesi RA'te en sık tutulan boyun bölgesidir. Transvers ligamanın zayıf olduğu durumlarda, odontoid çıkıntı ve atlas arasındaki mesafe 3 mm'nin üzerine çıkar ve bu durumda atlantoaksiyal sublüksasyon varlığından bahsedilir. Hareketle artan oksipital ağrı, kas spazmı ve krepitasyon görülür, nörolojik defisitler ve spinal kord basısına sebep olabilir. Bunların dışında RA'li hastalarda TME, krikoatenoid eklem ve sternoklaviküler eklem tutulumları da sık olarak görülebilmektedir^{7, 40-44}.

4.4.2. Sistemik Tutulum

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Eklem dışı tutulum RF pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleri ile ilişkili bulunmuştur⁴¹.

4.4.2.1. Deri Altı Nodulleri

Hastaların yaklaşık %20'sinde görülen romatoid nodüller hastalık aktivitesinin düzeyini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder⁴¹.

Seropozitif hastalarda daha sık görülürler. Ağrısız, bir kaç mm'den bir kaç cm'ye kadar değişen boyutta, sert ve sıklıkla periosta yapışık şişliklerdir. Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunmaktadırlar. Histolojik olarak fibrinoid nekrozlu bir merkezi bölge çevresinde ışınal yerleşim gösteren histiositler görülür⁴⁰.

Visseral noduller: Ülkemizde, belki de romatoid artrit nispeten hafif seyretmesine bağlı olarak az görülmektedirler. Larenks, kalp, akciğer ve skleralar en sık yerleştikleri yerlerdir⁴⁰.

4.4.2.2. Cilt Bulguları

RA'te en iyi bilinen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. Muhtemelen altta yatan sinovitis ile ilişkili olarak cilt (özellikle eller ve parmaklar üzerinde) ince ve atrofik hale gelmiştir. Palmar eritem sıktır, ancak raynaud fenomeni nadirdir. Piyoderma gangrenozum, livedo retikularis, RA'te görülebilen cilt bulgularıdır²⁵.

4.4.2.3. Akciğer Tutulumu

RA'te akciğer patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara, özellikle de metotreksata bağlı olarak gelişebilir. Pulmoner nodüller çoğunlukla asemptomatiktir. Cilt altı nodülleri gibi, seropozitif, yaygın sinoviti olan hastalarda daha fazla görülür ve patogenezinin vaskülit ile ilişkili olduğu düşünülür. Genellikle periferik yerleşimlidirler. Kaviteleşerek plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilirler⁴¹.

Plörezi, en sık rastlanan akciğer tutulumudur (%20). Diffüz interstisyel fibroz, en sık görülen parankimal tutulum şeklidir. Metotreksata bağlı interstisyel tutulum nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur ve hastalığın kendisine bağlı interstisyel tutulumdan ayırt edilmesi güçtür.

Obliteratif bronşiolit, nadir görülür. Hızlı ilerler ve mortalitesi yüksektir. Pnömokonyoz, nadirdir. Hastalığın her evresinde görülebilir. Kömür tozları ile çalışan çiftçilerde gelişen tablo Caplan sendromu adı ile anılır. Akciğer filminde iyi sınırlı, homojen nodüler opasiteler şeklinde görünür.

Pulmoner hipertansiyon, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir bir tablodur. Prognozu kötüdür^{40, 41}.

Kalp tutulumu: En sık görülen kardiyak komplikasyon perikardittir. Seropozitif, romatoid nodüllü, anemik ve yüksek sedimentasyon hızı olan hastalarda daha fazladır. Yüzde 15 oranında nüks, çok nadiren kalp tamponadı ve konstriktif perikardit gelişimi görülebilir. Ritm bozukluklarına yol açabilen myokardit ve genel olarak asemptomatik kapak tutulumuna yol açan endokardit seyrek komplikasyonlardır. Artmış ateroskleroza bağlı, iskemik kalp hastalığı riski de RA hastalarında artmıştır⁴⁰.

4.4.2.4. Kas Tutulumu

Genellikle eklem inflamasyonuna veya hareketsizliğe bağlı sekonder kas atrofileri görülür. Kas atrofisi, RA başladıktan sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında belirgindir⁴⁴.

Ender de olsa inflamatuvar miyopati görülebilir. D- Penisilamin diffüz polimiyozite, hidrosiklorin nöromiyopatiye neden olabilir. Kronik steroid kullanımında yaygın ve ağır kas atrofileri olabilir⁴¹.

4.4.2.5. Göz Bulguları

RA, hastaların %1'inden azında gözü tutar. İki temel bulgu; genellikle hafif ve geçici olan episklerit ve gözün daha derin tabaklarını tutan ve daha ciddi bir inflamatuvar durum olan sklerit⁴⁴. Keratokonjonktivitis sicca, en sık görülen göz bulgusudur (%10 - %35). Hastalığın geç dönemlerinde daha sıktır, ancak hastalık şiddeti ile bir ilişki göstermez⁴⁰.

RA'te kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Steroid kullanımı katarakt ve glokoma, antimalaryeller (klorokin ve hidrosiklorokin) ise keratopatiye ve retinopatiye neden olabilir⁴¹.

4.4.2.6. Nörolojik Tutulum

En sık rastlanan nörolojik komplikasyon sinovyal hipertrofiye bağlı tuzak nöropatilerdir. Median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseöz dalı en sık etkilenir. Bu tuzak nöropatiler içinde en sık görülen karpal tünel sendromudur ve hastalığın erken döneminde görülebilir.

Atlanto-aksiyal eklem tutulumuna bağlı olarak servikal miyelopati görülebilir.

Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir. Ekstradural yerleşimli nodüller sinir kökü kompresyonuna veya myelopatiye sebep olabilir⁴².

4.4.2.7. Böbrek Tutulumu

Renal tutulum RA'te çok sık izlenmemekle birlikte düşük derecede membranöz nefropati, glomerulonefrit ve amiloidoz görülebilir. Böbrekler RA'in kendisinden çok kullanılan ilaçlardan etkilenir. Bu ilaçların başında altın tuzları, d-penicillamine, siklosporin ve NSAİİ'lar (Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaç) gelmektedir.

4.4.2.8. Amiloidoz

Amiloid AA tipidir ve geç dönem bulgusudur. Proteinüri görülmesi ile tanıya gidilir. Kalp, barsak, karaciğer ve cilt tutulabilir. Prognozu kötüdür⁴⁰.

4.4.2.9. Romatoid Vaskülit

Geç dönem komplikasyonudur, erken dönemde görülmesi kötü prognoz işaretidir. Seropozitif, nodüllü, eklem harabiyeti olan hastalarda daha sık gelişir. Eklem bulgularının aktif olmadığı dönemlerde de görülebilir. Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir. En sık tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri şeklinde görülür. Vasa nervorumların tutulması sonucu distal sensoryal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multiplex görülür⁴⁵.

4.4.2.10. Karaciğer Tutulumu

Romatoid artritinin aktif dönemlerinde transaminaz ve alkali fosfataz yüksek bulunabilir. Methotrexate, NSAİİ gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen karaciğer patolojileri daha sık görülür ve klinik açıdan daha önemlidir⁴⁵.

4.4.2.11. Felty Sendromu

Deformite yapmış, seropozitif, nodüllü ağır hastalığı olanlarda görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Klasik olarak ağır RA, splenomegali ve lökopeni olarak tanımlanırsa da ek olarak bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni görülebilir⁴⁵.

4.4.2.12. Osteoporoz Sıklığı

RA'te enflamasyona bağlı kemik rezorpsiyonu artmıştır. Buna bağlı olarak erezyonlar, periartiküler osteopeni ve yaygın osteoporoz gelişebilir. RA'te sık olarak kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir⁴¹.

4.4.2.13. Kanser Sıklığı

RA'li hastalarda immünosüpressif tedaviden bağımsız olarak, normal bireylere oranla 2 veya 3 kat daha fazla hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma ve lösemi geliştirme riskine sahiptirler. İnterstisyel fibrozis özellikle bronkoalveolar tipte akciğer karsinoması için risk faktörü olabilir. RA'li hastalarda bir istisna olarak gastrointestinal sistem kanserleri açısından risk azalmıştır. Muhtemelen tedavide kullanılan NSAİİ'lar bu riski azaltmaktadır²⁵.

4.5. Tanı

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında ARA (American Rheumatism Association; Amerikan Romatizma Birliği) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir.

1987 ARA kriterleri:

- 1- Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu,
- 2- 3 veya daha fazla eklemden artrit; En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit,
- 3- El eklemlerinde artrit; El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit,
- 4- Simetrik artrit; Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerinde artrit,
- 5- Romatoid nodüller; Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller,
- 6- RF; Herhangi bir metod ile anormal miktarda RF pozitifliği,
- 7- Radyolojik değişiklikler; Ön-arka el ve el bileği radyografilerinde erozyonlar ve /veya periartiküler osteopeni,

Bir hastayı RA olarak kabul etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekir. İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir⁴⁶.

Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında % 90 oranında sensitivite, % 89 oranında spesifite sağlanabilmektedir^{47, 48}.

4.6. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimmetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir.

Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'tir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

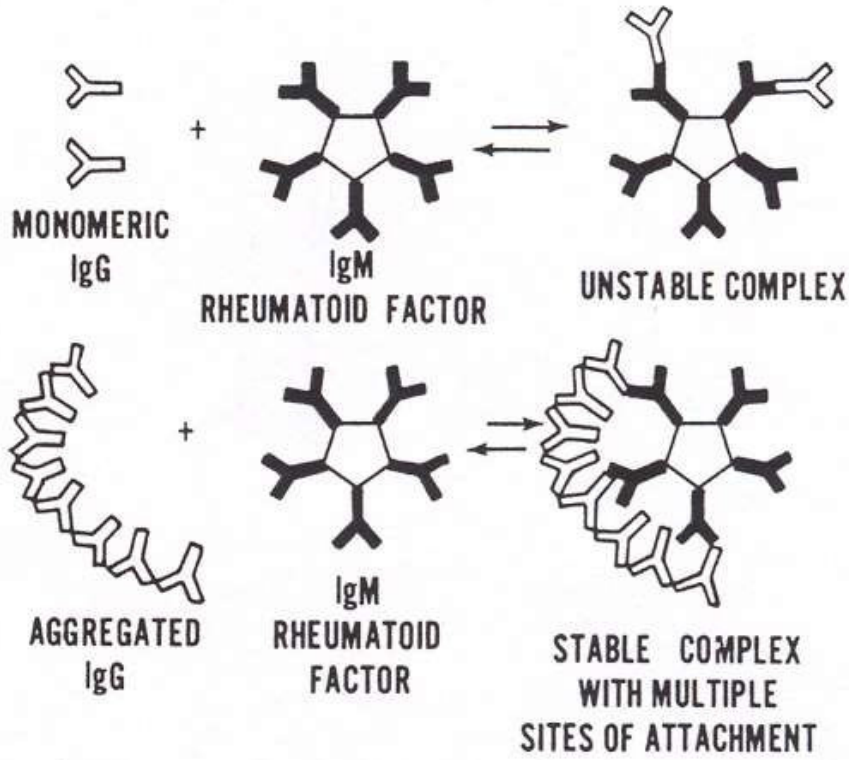
- 1- Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE başta olmak üzere, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyalgia rheumatica)
- 2- Seronegatif spondiloartritler (ankilozan spondilit, reaktif artrit, Reiter sendromu, psöriatik artrit),

- 3- Osteoartroz
- 4- Erişkin Still hastalığı
- 5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
- 6- Gut
- 7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).
- 8- Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır⁴⁹⁻⁵¹.

4.7. Laboratuvar Bulguları

4.7.1. Romatoid Faktör

İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikoru ile kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör gözlemiştir⁵². Bunu takiben bu faktör RF olarak isimlendirilmiştir. RF, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikordur⁵³ (Şekil 1). Fc bölgeleri galaktozdan yoksun olup N-Asetil Glukozamin ile sonlanmaktadır. Oluşan agalaktosil IgG molekülleri Mannoza bağlayıcı protein ile bağlanmakta ve kompleman sistemini aktifleştirerek sinoviyal zarlarda kronik yangıya neden olmaktadır. RF'ler IgM, IgA ve IgG yapısında olabilirler. En sık görüleni ve rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan IgM yapısındaki RF'dür⁵⁴.



Şekil 1: IgG IgM Romatoid Faktör IgG ve IgM kompleksi

RA tanısı düşünülen hastada, tanı koymak için mutlaka RF pozitifliğinin bulunması gerekmez. Ancak, RA tanılı bir hastada RF pozitif olması, hastalığın daha şiddetli seyredeceği, eklem dışı tutulum olabileceği ve prognozun daha kötü olacağı konusunda uyarıcı olmalıdır. RF pozitifliği, bazen RA kliniğinden önce ortaya çıkabilir. Ancak tam tersine, erken dönemde seronegatif olan ve yıllar içinde seropozitifleşen olgular da vardır. RA'ın ilk 2 yılında, RF titresi hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. İlerlemiş RA'lı hastaların %70-80'inde RF pozitifliği saptanır^{55, 56}.

IgG RF'nin kendiliğinden bağlanma kapasitesi vardır; bu kapasite immün sistemi aktive edebilen çok büyük komplekslerin oluşumuna yol açar⁵⁷. RF negatif erişkin RA'lerin bazıları, juvenil romatoid artrit in yetişkin yaşta başlayan formunu temsil edebilir^{53, 58, 59}.

Romatoid faktörün varlığı, RA için spesifik değildir. Romatoid faktör, sağlıklı kişilerin yaklaşık %5'inde bulunur. Genel popülasyonda romatoid faktörün sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10-20'sinde test pozitifdir⁴⁴.

Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar

- Romatizmal hastalıklar; RA, SLE, skleroderma, mikst konektif bağ dokusu hastalıkları sjögren sendromu, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, gut
- Viral enfeksiyonlar; AIDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama
- Paraziter enfeksiyonlar; tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariazis
- Kronik bakteriyel enfeksiyonlar; tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella
- Kanserler; lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası
- Diğer hiperglobulinemik durumlar; kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz⁴⁹⁻⁵¹.

Günümüzde RF, kompleman fiksasyonu, immünofloresans, nefelometri ve immünoassay gibi çok farklı teknikler ile değerlendirilmektedir. RF ölçüm sonuçları genellikle internasyonel ünite olarak rapor edilir ve normal değerler laboratuvara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle <20IU/ml'dir⁵⁴⁻⁵⁶.

RF varlığının RA tanısını belirlemedeki prediktif değeri düşük olduğu için, RF pozitifliği RA tanısını koydurmaz. Bu nedenle bir tarama işlemi olarak kullanışlı değildir. Ancak, klinik olarak şüphelenilen bireylerde tanıyı doğrulamak için RF bakılabilir. RF varlığı prognostik açıdan önemli olabilir, çünkü daha yüksek titreleri olan kişilerde, eklem dışı bulguları olan, daha şiddetli ve ilerleyici hastalığa eğilim vardır⁴⁴.

4.7.2. Akut Faz Proteinleri

Nedeni ne olursa olsun, vücudumuzda sistemik bir inflamasyon geliştiğinde, pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle, karaciğerden, akut faz proteinleri olarak bilinen C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin, serum amiloid A (S-AA) proteini, alfa-1 antikimotripsin, alfa-1 antitripsin, haptoglobülin ve seruloplazmin gibi çeşitli proteinler sentezlenerek dolaşıma salınır. Yalnızca RA gibi otoimmün romatolojik hastalıklarda değil, enfeksiyonlar ve malignitelerde de akut faz proteinlerinin serum düzeyleri yükselir. Yani, akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün

olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA düşünölen bir olguda, akut faz yanıtlarının yüksekliği, tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı kesin olan bir hastada da hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir⁶⁰⁻⁶³.

4.7.2.1. CRP

Rutin uygulamada en sık bakılan pozitif akut faz proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipidir. Pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur⁶⁰⁻⁶³. C polisdakkarkaridi ile karşılaştığında presipitasyon yapma özelliğine sahiptir. Karaciğerden salgılanmaktadır. CRP'nin opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, fagositoz gibi süreçlerde rolü olduğu gösterilmiştir. Presipitasyon ve aglütinasyon tekniğine dayalı ilk geliştirilen CRP tayin metotlarında, CRP'nin duyarlılığı düşüktü ve kantitatif limiti yüksekti. Ancak özgül antikörlerin geliştirilmesiyle yüksek sensitif CRP (hsCRP) denen bir kavram ortaya çıkmış ve ölçümlerin duyarlılığı artmış ve saptanabilir alt limit düşmüştür⁶⁴.

CRP insan serumunda, 0.5 ng/dl gibi çok düşük değerlerdedir. İnflamasyonun ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. En yüksek düzeyde bile yıkımı değişmediği için, serum CRP düzeyini belirliyen tek şey, hepatositlerden sentez hızıdır. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca, serum düzeyi hızla normale döner. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi CRP'nin üstünlükleridir⁶⁰⁻⁶³. Klinik olarak hastalık saptanmasa da CRP'nin yüksek seyrettiği vakalarda, destrüktif hastalıkla korelasyon saptanmıştır⁴².

4.7.2.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH)

Akut faz proteinlerindeki artışı ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir. ESH yaşla artar. 50 yaş altında; erkekte 15

mm/saat, kadında 20 mm/saat, 50 yaş üstünde erkekte; 20 mm/saat, kadında 30 mm/saat'in altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir.

İnflamasyon varlığında ESH'nin artmasından, kanda düzeyi yükselen fibrinojen, alfa-2 makroglobülin ve immünglobülinler ön planda sorumludur. Bu nedenle mono ve poliklonal gamapatilerde ESH yükselir. ESH'nı etkileyebilen diğer bir olay da, eritrositlerin sayısı, şekli ve boyutudur. Eritrosit sayısının azalması, genel olarak ESH'da artışa yol açar⁶⁰⁻⁶³.

Orak hücre anemisi, mikrositoz gibi eritrosit morfolojisini etkileyen durumlar, anemi, hiperkolesterolemi gibi hastalıklar ESH hızının ölçümlerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir⁶⁴. ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğu için, CRP'ye göre daha geç yükselir ve daha geç düzelir. Yaş, cinsiyet, tokluk, gebelik gibi faktörlerden etkilenir ve saklanmış örneklerde bakılamaz. Ucuz bir test olması ve kolay bakılabilmesi ise avantajlarıdır⁶⁰⁻⁶⁵. ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir⁶⁵.

ESH ve CRP gibi inflamasyonu gösteren biyolojik testlerin erken RA'te hastalığın başlangıcında veya ilk 6 ayında yüksek bulunmasının radyolojik progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶⁶.

4.7.3. Tam Kan Sayımı (Hemogram)

Tüm kronik inflamatuvar patolojilerde olduğu gibi, RA'te de kronik hastalık anemisi gelişir. Bu anemi, genellikle normositik ve normokromiktir. Düşük serum demiri, düşük veya normal demir bağlama kapasitesi, yüksek veya normal serum ferritin düzeyi öncelikle söylenecek ana özellikleridir. Kronik hastalık anemisi patogenezinde pro-inflamatuvar sitokinlerin eritropoietin üretimini inhibe etmesi ve eritropoezin baskılanması önemlidir^{56, 60}.

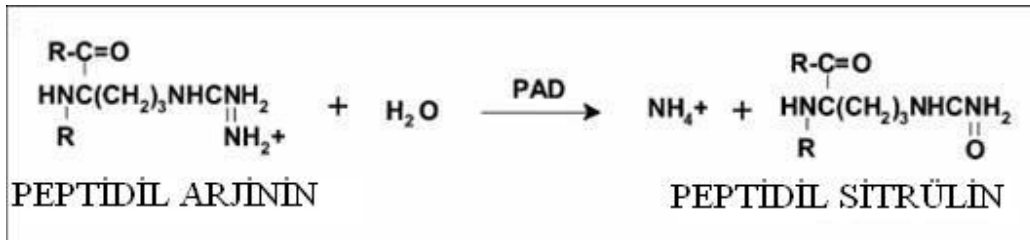
Karaciğerde sentezlenen hepsidin de, demirin barsaklardan emilimini ve makrofajlardan salınımını bozarak, inflamasyon anemisine katkıda bulunur⁶⁷.

Kronik hastalık anemisi dışında, RA tedavisinde kullanılan steroid ve NSAİİ'lara bağlı gastrointestinal kan kayıpları da anemiye katkıda bulunur.

RA olgusunda görülebilecek diğer hemogram anormallikleri; lökositoz, polinükleoz, formülde sola kayma ve trombositoz şeklinde özetlenebilir^{56, 60, 63}.

4.7.4. Anti-CCP Antikorları

Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara, "cyclic citrullinated peptide" antikorları denir. Flagrin, daha sağlam bir iskelet yapısı için keratin iplikçiklerine çapraz bağlanan bir proteindir. Büyük ve fosforile bir öncü protein olan proflagrin şeklinde sentezlenir ve sonra flagrin haline dönüşür. Flagrin antijeni izole edilerek, RA hastalarında antflagrin antikorları (AFA) bakılmaya başlanmıştır. AFA'ların özgüllüğü çok yüksek (%98) olmasına karşılık, duyarlılığının düşük olması (%41) düşük kırıklığına sebep olmuştur^{56,68-70}. Posttranslasyonel sitrulinasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki arjininlerin deiminasyonunu içerir ve Ca⁺⁺ bağımlı peptidilarjinin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir⁷¹.



Şekil 2: PAD enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda peptidil arjininden peptidil sitrülünün oluşması.

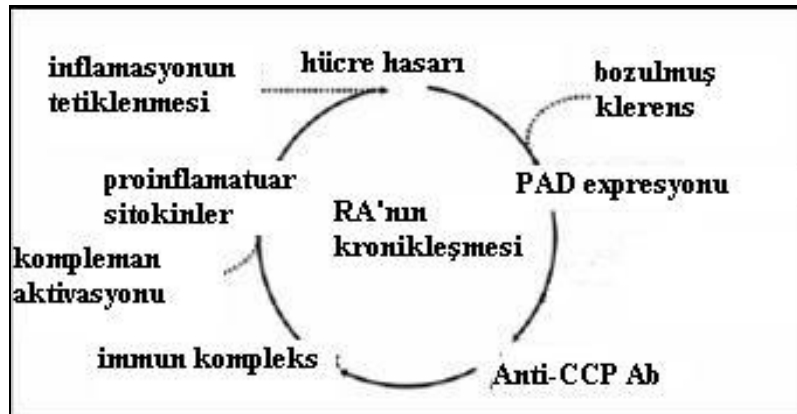
Bu biyokimyasal işlem sonucu, pozitif yüklü arjininler polar ama yüksüz sitrulinlere dönüşür. Sitruline edilmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler bunları RA'teki IgG antikorlarının hedefi haline getirir. Arjinin içeren bu peptidler değişen özellikleri sayesinde, SE eksprese eden MHC Klas II moleküllerindeki P4 olarak bilinen pozitif yüklü peptid-bağlayıcı pakete 100 kat fazla afinite ile bağlanabilirler (ör; HLA- DRB1* 0101, 0401 ve 0404)⁷². Transgenik farelerle yapılan çalışmalarda

gözlenen bulguların neticesinde sitrulinize edilmiş peptidlere karşı oluşan bağışık yanıtın SE'yi kodlayan MHC Klas II genleri tarafından yönlendirildiğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, RA'li hastalarda yapılan ve anti-sitrulin antikoru ile SE arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren diğer çalışmalarla uyumludur⁷³. RA için koruyucu olan HLA-DRB1*0402 alleli, sitrulinlenmiş antijenlere bağlanmayı zorlaştıran negatif yüklü bir P4 bağlayıcı pakete sahiptir. Bu sayede immün yanıtın oluşması için gerekli uyarı oluşamaz ve RA kliniği gelişmez⁷⁴.

PAD'ın (EC 3.5.3.15). nin aktif bölgesinde sistein bulunmaktadır ve beş farklı tipi tanımlanmıştır:

- PAD 1 daha çok derinin epidermis tabakasında,
- PAD 2 beyin, kas gibi çeşitli dokularda ,
- PAD 3 saç foliküllerinde,
- PAD 4 daha çok granülosit ve monositelerde,
- PAD 6 embriyogenik dokularda bulunmaktadır.

İnflamasyonla birlikte sinoviyumda biriken inflamatuvar hücrelerden eksprese edilen- PAD 4'ün RA'in patolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir⁷⁵.



Şekil 3: Sitrülinlenmiş antijenlere karşı gelişen anti-CCP antikoru ve PAD enziminin RA patogenezindeki rolü.

Sitrülinlenmiş proteinlerin, RA hastalarının derin sinovyal dokularındaki interstisyel birikimlerde ve sinoviyadaki monosit ve makrofaj benzeri hücrelerin sitoplazmalarında bulunduğu düşünülmektedir⁷⁶.

Sitrülin içeren peptidlerin flagrinden izole edildiği ve siklik sitrülüne peptid antikolarının bu şekilde araştırıldığı ELİSA testleri, anti-CCP-1 testleri olarak bilinir. Flagrin, epitelyal hücrelerde olmasına karşın, sinovyumda bulunmadığı için, anti-CCP-1 test sistemlerinde kullanılan antijenin, doğal bir antijen olma olasılığı yoktur. Bu nedenle RA serumunda sitrülin içeren farklı peptidler araştırılmıştır^{68, 77}.

Sitrüline edilmiş proteinlerin, RA hastalarının derin sinovyal dokularındaki interstisyel birikimlerde ve sinovyadaki monosit/makrofaj benzeri hücrelerin sitoplazmalarında bulunduğu düşünülmektedir^{78, 79}.

Flagrinle ilişkisiz sitrülüne bazı peptidler, antijen bağlanmasını optimal hale getirecek şekilde modifiye edilmiştir. Test duyarlılığını arttıracak şekilde, modifiye yeni peptidlerin kullanıldığı test sistemleri, ikinci jenerasyon anti-CCP-2 testleri olarak bilinir^{68, 77}.

Anti-CCP antikolarının duyarlılığı %82, özgünlüğü %98.5 olarak tespit edilmiştir. RA'in klinik belirtileri tam olarak ortaya çıkmadan yıllar önce, anti-CCP pozitifliği saptanabilir. Bu nedenle, RA'in erken dönem tanısında ve RF negatif hastalarda, RA tanısının doğrulanmasına yardımcı olabilir^{68-70, 77}.

RA ile klinik olarak karışabilecek hastalıklardan ayırmada işe yarayabilmektedir. Her ne kadar SLE, psöriatik artrit ve sjögren sendromu gibi hastalıklarda da anti-CCP antikoları düşük oranda pozitif olsa da, bu hastalıklardan ayırt etmede işe yarayabilmektedir⁷⁰. Anti-CCP antikor titresini ile RA klinik şiddeti, eklem erezyonları ve radyolojik hasar arasında pozitif korelasyon vardır.

Ayrımı yapılamayan artrit olan ve RA bulguları göstermeyen, ancak anti-CCP antikor pozitif olan hastaların %93'ünde, 3 yıl içinde RA kınığı yerleşmiştir⁸⁰. Prognostik potansiyeli nedeniyle, agresif tedaviye aday RA olgularının belirlenmesine yardımcı olabilir⁸¹.

4.8. Radyoloji

4.8.1. Direk Grafi

RA'te radyolojinin periferik eklemleri değerlendirmedeki rolü bilinmektedir. El bilekleri ve ellerin düz filmleri, bu bölgeler RA' li hastaların hemen hepsinde tutuldukları için hastalığın tanısını koyma ve gidişini göstermede önem taşırlar. Bu yöntem güvenilir, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Konvansiyonel radyografi ile kemik yapılarıdaki erezyon, eklem aralığında daralma, osteopeni, kist, eklem subluksasyonu, diziliminde bozulma, ankiloz ve skleroz gibi değişiklikler saptanabilir. Buna karşın sinovyum ve diğer yumuşak dokular hakkında fazla bilgi vermez. Erken RA'te erezyonların ilk olarak ayak eklemlerinde başladığı bilinmektedir^{82, 83}.

Bu nedenle klinik uygulamalarda ayak grafileri gözardı edilmemelidir.

RA'te radyolojik bulguları erken ve geç dönem bulguları olarak incelemek uygundur. Özellikle erken evre bulguları klinik özellikler belirginleşmeden önce ortaya çıktığı için tanımak önem taşır. Eklemlere yerleşmiş erezyonların varlığı hastalık süresi ile sıkı beraberlik gösterir.

RA'te erken evre bulguları:

1. Yumuşak doku şişliği: En çok PİF eklemleri ve unlanın stiloid çıkıntısı hizasında gözlenir. Periartriküler dokulardaki ödem ve çevre tendon demetleri içine sinovyal sıvının birikimine bağlıdır.
2. Periartriküler osteopeni: Sıklıkla subkondral olarak gözükür. Ağrı nedeniyle eklemlerin kullanılmamasına bağlı oluşur. Erken RA'li hastalarda bazen tek bulgu olabilir.
3. Eklem aralığında daralma: Pannusun eklem yüzeyi boyunca dağılarak eklem kıkırdağını harap etmesine bağlı olarak, tüm eklem yüzeyi boyunca gözlenir.
4. Erezyonlar: Sıklıkla eklem yüzeyinden ziyade eklem kenarında oluşur. Hastalığın ilk yılında, hastaların %15-30'da direkt filmde saptanabilen erezyonlar en sık MKF eklemleri, PİF eklemleri ve karpal kemikler seviyesindedir^{84, 85}.

Geç evre bulguları:

Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyonlar tipik örneğidir. MKF eklemlerdeki subluksasyon ulnar sapmaya yol

açar. Dügme iliği ve kuğu boynu deformitelerinin varlığı geç dönemde çoğu hastada görülebilir⁸⁶.

Hastanın takibi açısından düzenli direkt grafi ile değerlendirme yapmak gereklidir⁸⁷.

Direkt grafi ile değerlendirmenin, bir standarta oturtulabilmesi amacı ile Őimdiye kadar birçok skrolama sistemi geliştirilmiştir (tablo 1)⁸⁸.

Tablo 1: Romatoid Artrit'te Kullanılan Genel Radyografik Skrolama Sistemlerinin KarŐılaŐtırılması⁸⁸

Yıl	Yazar	Skrolama Sistemi Açıklaması	Avantaj ve Dezavantajları
1949	Steinbracker	Geniş çaplı ve sıralıdır (range 1- 4) . Referans standart filmler kullanılır.	Kolay, basit. Kısa skaladır. Zarar görmüŐ eklemlere odaklanmıŐtır.
1963	Kellgren & Lawrence	El, el bileği, ayak eklem gruplarının (range 0-4) skrolamasıdır. Referans standart filmler kullanılır.	Basit, semikantitatifdir. Progresif hasarların tespitinde yetersiz kalır.
1971	Sharp	Ayrıntılıdır. El, el bileği için 2 tip skrolama yapar: 1- Erezyonlar (range 0- 5) 2- Eklem aralığı daralması (range 0 -4)	Hassastır. Deneyim gerektirir, uygulaması zaman alır. Daha sonra modifiye edilmiştir.
1977	Larsen	Kol eklemlerini skorlar (range 0 – 5) Globaldir. Referans standart filmler kullanılır.	Semikantitatif, öğrenmesi kolaydır. Sharp metoduna göre deđiŐimlere daha az hassastır.
1983	Genant	Ayrıntılıdır. El, el bileği ve eklem aralığı daralmasını skorlar. (range 0-4)	Yapısal zararların progresyonunu değerlendirmede zorlukları vardır. Semikantitatifdir.
1987	Kaye	El, el bileğinde multipl eklemler için erezyon ve eklem arası daralmasını birlikte skorlar. (range 0, 2 – 5)	Kolaydır, kantitatifdir. Etkin bir Şekilde uygulanması için deneyim gerektirir.
1989	Van der Heide	Sharp skrolamasını modifiye etmiştir. El, el bileği ve ayak için daha geniş çapta skrolama yapar. (range 0 – 10)	Yapısal deđiŐimlere karşı hassastır. Etkin bir Şekilde uygulanması için deneyim gerektirir. Çok zaman alır.

1995	Scott	Larsen'in Skor derecelerini yeniden tanımlayarak yeni referans filmler ilave etmiştir.	Hassasiyeti ve güvenilirliği arttırılmıştır. Fakat yine de yapısal zarar değişimlerine karşı hassasiyeti Sharp metodundan azdır.
1995	Rau ve Herbern	Larsen metodunun modifiye edilmiş şeklidir. Farklı anatomik bölgelerin bütün evreleri için yeni standartlaştırılmış referans filmler ve eklem yüzey alanlarındaki kayıpların semikantitatif açıklamalarını içerir.	Modifikasyonlar sayesinde güvenilirliği ve kullanım kolaylığı geliştirilmiştir fakat yapısal olmayan değişimler (örneğin şişlik) ve erken eroziv değişiklikler skorlama üzerinde orantısız (anormal) etki yaratmaktadır.
1998	Genant	Sharp metodunun modifiye etmiştir. Tipik olarak sadece elleri skorlamıştır. Erezyon (range 0-3), eklem aralığı daralması (range 0 -4) ayrı ayrı skorlanmıştır.	Film okuyucuları genellikle aynı yorumda buluşurlar. Ayak hariç, erken RA ile ilgili belirtileri tespit edebilir.

Bu radyolojik skorlama sistemleri içerinden özellikle Larsen ve Sharp tarafından yapılan skorlamalar öne çıkmıştır. Her iki metodun da tekrarlanabilir olduğu saptanmıştır. Etkinlik ve güvenilirliklerini artırma amacıyla, her iki metod da çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir⁸⁸.

Kullanılan radyolojik skor ne olursa olsun, başlangıçta yapılan radyolojik skorlama, yaklaşık 3 yıl içinde gelişebilecek radyolojik hasarın büyük tutarlılık ile tahmin edilmesine olanak tanımaktadır⁸⁹.

Erken RA'te radyolojik hasarın başlangıçta gösterilememe ihtimaline karşın uzmanlar, radyolojik skorlamanın hastalığın birinci yılı sonunda yapılmasını önermektedir. Hastalığın birinci yılında yapılan radyolojik skorlamanın da daha sonra gelişebilecek radyolojik hasarı belirlemede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir⁹⁰.

4.8.2. Ultrasonografi (USG)

USG yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılmasına karşın yeni teknolojik gelişmeler ile küçük eklemlerin de görüntülenmesine olanak verir⁹¹.

USG, RA'te inflamatuvar ve aynı zamanda destrüktif değişiklikleri de gösterir. Eklemler, bursa ve tendon kılıflarındaki sıvı USG ile saptanabilir ve entesopati değerlendirilebilir⁹².

USG'nin erken RA tanısında radyografiye göre en büyük avantajı, USG'nin büyük erezyonlar yanında küçük erezyonları da tespit edebilmesidir. USG'e doppler ilave edilmesi yumuşak doku vaskülaritesinin de değerlendirilmesini sağlamaktadır⁹³.

4.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG erken RA tanısı koymak açısından konvansiyonel radyografilere göre daha yararlıdır. Bu yöntemle el bileğindeki kemik erezyonları, sinovyal hipertrofi, sinovit/pannus ve tenosinovit gibi değişiklikler görüntülenebilir. Tendinit, entezit, ligament ve tendon yırtıkları, kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonları saptanabilen diğer bulgulardandır^{94, 95}.

Erken RA çalışmalarında MRG ile radyografiye göre hastalık başlangıcında eroziv hastalığın daha yüksek oranda saptandığı ve semptomların başlangıcından sonra aylar içerisinde birçok hastada erezyonların ortaya çıktığı görülmüştür. MRG inflamatuvar artritlerde sinovitin tespitinde klinik muayeneye göre daha duyarlı bir yöntemdir^{93, 96, 97}.

4.9. Prognoz

RA'in seyri oldukça değişkendir ve her bir hasta için tahmin yapmak güçtür. Pek çok hastada değişik derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ama dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görölmektedir. Radyolojik progresyon özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde en hızlıdır ve genellikle ilk 5 yıl içinde, hastalık yapacağı hasarın büyük kısmını yapmış olur.

RA'te kötü prognoz göstergeleri:

- 20'den fazla eklemden inatçı inflamasyon
- Şiş eklem sayısının çokluğu
- Romatoid nodüllerin varlığı
- Yüksek serum romatoid faktör varlığı
- Eklem erezyonlarının olması
- İleri yaşta başlangıç
- ESH ve CRP yüksekliği
- Ekstra artiküler tutulum varlığı
- Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
- HLA-DRB1*0401 ya da –DRB1*0404 varlığı
- Komorbid durumların varlığı
- Düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi

Yine yapılan bazı çalışmalarda, IgA RF varlığı, genç kadın olmak, sinovyal sıvı anormallikleri gibi faktörlerin kötü prognoz ve eklem destrüksiyon ihtimali ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.

Hastalığın başlangıç seklinden sakatlık gelişimini tahmin etmek güçtür. RA'li hastaların yaklaşık %15'inde, ciddi bir sakatlık olmadan iyileşen kısa süreli inflamatuvar bir olmaktadır^{25, 29, 44, 98-100}.

4.10. Fonksiyonel Değerlendirme

RA'da rehabilitasyonun amacı, kişinin ihtiyaç ve sorunlarına mümkün olduğunca en üst düzeyde cevap vermektir. RA'te temel problemler; ağrı, yorgunluk, fonksiyonel kısıtlılık, fiziksel, mental ve sosyal yetersizliği içermektedir.

Hastaların en büyük korkuları oluşabilecek sakatlıklardır. RA'te özellikle el fonksiyonlarının objektif testlerle belirgin olarak bozulduğu ve bu durumun günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliğe yol açtığı saptanmaktadır. Bu durum da hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir. RA'li hastalarda yaşam kalitesi ve sonuçları etkileyen rehabilitasyon programının çizilmesinde fonksiyonel durumun belirlenmesi oldukça önemlidir.

Fonksiyonel değerlendirme amacı ile tek başına ya da beraber kullanılabilen yöntemler vardır. Bu yöntemler hasta anketleri, ağrı ölçümleri, hasta ve hekim tarafından yapılan genel durum değerlendirmesi ve fiziksel ölçümlerdir.

4.10.1. Hasta Anketleri (HAQ)

Erken RA'te HAQ (Health Assessment Questionnaire; Sağlık Değerlendirme Anketi) ile özür lülüğün gösterilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak bu belirteç radyolojik hasardan ziyade ileride gelişebilecek fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkilidir. Yine de HAQ skoru fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve mortaliteyi önceden belirlemede en önemli belirteçtir ve bu nedenle erken RA'te prognozu belirleyen faktörler arasında yer almaktadır¹⁰¹.

4.10.2. Ağrı Ölçümü

Ağrıyı değerlendirme amacı ile romatoloji pratiğinde VAS (Visual Analog Scale) kullanımı 1970'lerin sonunda Huskisson tarafından geliştirilmiştir. 10 cm'lik standart VAS'da "0" hiç ağrı olmamasına, "10" ise en şiddetli ağrıya karşılık gelir¹⁰².

4.10.3. Hasta ve Hekimin Genel Durum Değerlendirilmesi

Genel durum değerlendirilmesi, standart VAS, ACR fonksiyonel sınıflamasını esas alan Likert skalası veya 10 cm'lik VAS üzerinde bulunan skala yardımı ile yapılabilir¹⁰².

4.10.4. Fiziksel Ölçümler

En sık kullanılan 2 fiziksel ölçüm, sıkma gücü ve yürüme süresidir. Sıkma gücünün değerlendirilmesinde, tansiyon aletinin balonu ve el için özel olarak dizayn edilmiş dinamometreler kullanılabilir. Yürüme süresi ise, belli bir mesafeyi normal hızda yürütmesi istenerek ölçülen süredir. Bu fiziksel ölçümlerin doğru ve tekrarlanabilir olmadığı yönündeki genel kanaate rağmen, fiziksel ölçümler standart protokole uyularak yapıldığında mortalite ve iş gücü kaybını önceden saptamada çok önemli belirteçlerdir¹⁰².

Romatoid artritli hastaların fonksiyonel durumu, ARA'nın fonksiyonel sınıflama kriterlerine (Tablo 2) göre belirlenir. Bu sınıflama kendi kendine bakım, iş (iş, okul, ev işleri) ve iş dışı faaliyetlerin değerlendirilmesini içerir.

Tablo 2: ARA'nın fonksiyonel sınıflama kriterleri

Sınıf	Fonksiyonel kriterler ¹⁰³
I	Günlük aktivitelerin tamamının yapılabilmesi (kendine bakım, iş ve iş dışı)
II	Kendine bakım ve iş aktivitelerinin yapılabilmesi ancak iş dışı kısıtlanma
III	Kendine bakım yapabileme ancak iş ve iş dışı faaliyetlerde kısıtlanma
IV	Kendine bakım, iş ve iş dışı faaliyetlerde kısıtlanma

4.11. Hastalık Aktivasyon – Remisyon

4.11.1. DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru)

Romatoid artrit için kullanılan, basit bir metoddur. Avrupa'da DAS 28, araştırma ve uygulamada kabul edilen standarttır (European League Against Rheumatism (EULAR) cevap kriteri). DAS 28 formülle hesaplanır¹⁰⁴. DAS 28'e göre, yüksek hastalık aktivitesi >5.1, düşük hastalık aktivitesi <3.2, remisyon <2.6 olarak değerlendirilir. EULAR'a göre, hastaların tedaviye cevabı için, DAS 28'deki azalma >1.2 ise iyi, 0.6-1.2 arasında ise orta, <0.6 ise cevap yok olarak değerlendirilir^{105, 106}.

4.11.2. RA'te Remisyon Kriterleri

1. Onbeş dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemlerde hassasiyet ve ağrı olmaması
5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumusak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde 20 mm/h, kadınlarda 30 mm/h'ten az olması

Bu durumun yaklaşık 1 sene kadar devam ediyor olması gerekmektedir¹⁰⁷.

4.12. Mortalite

RA'li hastaların ortalama yaşam beklentisi 3 ile 7 yıl kadar azalmıştır. Mortalite oranındaki 2.5 katlık artışa RA'in kendisi %15 ile %30 oranında katkıda bulunmaktadır. Artmış mortalite oranı, daha şiddetli eklem hastalığı olan bireylerle sınırlı gibi görünmektedir. RA'te ölüm sebepleri içerisinde, RA'in (hem artiküler hem de ekstraartiküler) komplikasyonları ve tedavinin yan etkileri de önemli yer tutar. Morbid eklem komplikasyonları içerisinde atlantoaksiyel subluksasyon,

krikoaritenoid sinovitis ve tutulan eklemlerin septik artriti sayılabilir. Felty sendromu, Sjögren sendromu, pulmoner komplikasyonlar ve diffüz vaskülitler gibi eklem dışı komplikasyonlar direkt olarak yüksek mortaliteye neden olurlar^{44, 25}.

4.13. Tedavi

Romatoid artrit tedavinin amacını geleneksel olarak ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük yaşamlarını sürdürmeyi sağlamak şeklinde özetleyebiliriz. Bu amaçlara ulaşmada ilaç tedavisi dışında hasta eğitimi, düzenli kontroller yanında tıbbın birçok dalı arasında iş birliği şarttır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçları; a) NSAİİ'ler, b) steroidler, c) hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar, d) biyolojik etkili ilaçlar olarak özetlemek mümkündür.

4.13.1. Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek araşidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A₂'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede oldukça etkili olan bu ilaçların etkileri yarı ömürleri ile sınırlıdır. ESH, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar. Hastalığın ilerlemesi ve eklem hasarının gelişmesine etkileri yoktur. Etki bakımından aralarında büyük bir fark olmayan bu ilaçların seçimlerinde yanılanma süreleri, gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli yan etkiler, hasta uyumu ve fiyat rol oynamaktadır¹⁰⁸⁻¹¹¹.

4.13.2. Kortikosteroidler

Anti-inflamatuvar ve immun supresif etkileri nedeniyle 1950 'lerden beri RA tedavisinde kullanılmaktadırlar. Fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe ederler. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Romatoid artrit eklem bulguları düşük doz (5 – 7.5 mg prednizolon/gün) steroide iyi yanıt verir. Düşük doz prednizolon erezyon gelişmesini geciktirmektedir. Organ tutulumlarında, tutulumun önemine ve şiddetine bağlı olarak daha yüksek dozlarda steroid gerekebilmektedir. Hastalığın alevli dönemlerinde kısa süreli intravenöz ve tek tek eklemlere yönelik lokal kortizon uygulamaları da yapılmaktadır. Yan etkiler açısından hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve gastroprotektif tedavi verilmelidir¹¹²⁻¹¹⁶.

4.13.3. Hastalığın Seyrini Değiştiren İlaçlar (DMARD'lar)

Hastalığın seyrini değiştirerek erezyon gelişimini durdurduğu veya geciktirdiği kabul edilen ilaçlardır. Bütün romatoid artritli hastalarda tanı konduktan sonra gecikmeden başlanılmalıdırlar.

4.13.3.1. Metotreksat (MTX)

Günümüzde romatoid artrit tedavisinde en yaygın kullanılan ve genellikle ilk başlanan ilaçtır. MTX folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. İmmunsupresif bir ilaçtır. Granülositlerin çeşitli fonksiyonlarını baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. RA'te inflamasyon ve erezyonları yavaşlattığı, bazı durumlarda durdurduğu gösterilmiştir. Sitostatik etkileri vardır. Oral, IM, IV, subkutan kullanım şekilleri mevcuttur. Kombine tedavide etkileri daha da iyidir. Etkisi genellikle 3 – 6 haftada görülür. Başlangıç dozu olarak haftada 7.5 – 10 mg

önerilir ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar, tedricen 2.5 – 5 mg artırılır. Ortalama etkili dozu haftalık 17.5 mg olarak kabul edilmektedir. Yeterli yanıt alınmadığında doz haftada 25 mg'a kadar çıkılabilir. Metotreksatın yan etkilerini folat eksikliğine ait olanlar (bulantı, kusma, oral ülserler ve kemik iliği baskılanması), allerjik olanlar (akciğer toksisitesi) olarak özetlemek mümkündür. Tedavi süresince her 4-6 haftada bir kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolü ile yan etki takibi yapılmalıdır¹¹⁷⁻¹¹⁹.

4.13.3.2. Sulfasalazin

Bu ilaç 1930 yılında romatizma tedavisinde kullanılmak üzere bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir anti-inflamatuvar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile oluşmuştur. Klinik ve laboratuvar iyileşmenin yanısıra erezyon oluşumunu da yavaşlattığı görülmüştür. Etki tedaviden bir iki ay sonra görülmeye başlar. Tedavi edici doz 1-2 gr'dır. Kombine tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. GİS şikayetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir, ilaç kesilince düzelen azospermi yapabilir^{119, 120}.

4.13.3.3. Anti Malaryal İlaçlar

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve agositozunu engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'te klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erezyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. En çok metotreksat ile kombine kullanılmaktadır. Organ tutulumuna da fazla etkileri yoktur. Deri döküntüsü, GİS problemleri, retinopati, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır. Hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler^{117, 119, 121}.

4.13.3.4. Leflunomid

RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan immunomodülatör bir ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Erezyon gelişimini önlediği kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Günlük idame dozu 10 – 20 mg'dır. Hepatotoksisite en önemli yan etkisidir ve kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır¹²²⁻¹²⁴.

4.13.4. Diğer İlaçlar

Azotiyopirin: Pürin analogu olup DNA sentezini engeller ve lenfositlerin çoğalmasını baskılar. İmmun supresif etkisi yanında anti-inflamatuvar etkisi de vardır. Romatoid artrit için diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir¹²⁵.

Siklosiporin: İmmünesupresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında değildir^{126, 127}.

4.13.5. Biyolojik Ajanlar

Romatoid artrit tedavisinde bu ilaçların kullanıma girmesi ile yeni bir dönem başlamıştır. Günümüzde TNF- α 'ya karşı etanersept, infliksimab ve adalimumab, interlökin 1'e karşı geliştirilmiş anakinra, anti CD20 pozitif B hücrelerini baskılayan rituximab ve ko-stimülatör molekülleri inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskılayan abatesept lisans alarak kullanıma girmiştir.

TNF- α İnhibitörleri, romatoid artrit belirti ve bulgularını geriletmede, erezyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkilidirler. Etkileri hızlı ve dramatiktir. Bu ilaçlar sayesinde eskiden hayal olan remisyon artık hedef haline gelmiştir. Halen yerleşmiş ve başta

metotreksat olmak üzere diğer ilaçlara dirençli hastalıkta uygulanan bu ilaçlar, yeni başlayan hastalıkta da etkilidirler. Metotreksat ile kombinasyonları tek başlarına kullanımlarından daha üstündür. Fırsat enfeksiyon ve otoantikor oluşması gibi yan etkileri vardır⁴⁵.

Etanersept: TNF- α 'ya bağlanarak onların reseptörlerine bağlanmasını bloke eden soluble TNF reseptör füzyon proteinidir. Haftada iki kez 25mg subkutan (SK) olarak kullanılır. Orta veya şiddetli derecede aktif RA'te kullanılır^{128, 129}.

İnfliksımab: Kimerik (insan-fare) monoklonal TNF- α antikoruudur. Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF- α 'yı güçlü bir şekilde bağlar. Parantral yolla uygulanır. Dozu, ilk başta uygulanan bir yükleme döneminden sonra 6 – 8 haftada bir 3 mg/kg şeklindedir^{130, 131}.

Adalimumab: İnsan rekombinan anti TNF antikoruudur. İki haftada bir SK 40 mg olarak uygulanır.

Anakinra: Amerika'da FDA tarafından diğer DMARD'lara cevap vermeyen ve ağır bir seyir gösteren hastalar için onaylanmış rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır¹³¹.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde izlenen, ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olan yaşları 25-69 arasında değişen Romatoid Artritli 45 kadın hasta çalışma kapsamına alındı. Malign hastalığı, RA dışında herhangi bir kollajen doku hastalığı, el osteoartriti olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Polikliniğimize çeşitli kas-iskelet yakınmaları ile başvuran, ancak ateş, enfeksiyon, kollajen doku hastalığı, malign hastalık öykü ve bulguları olmayan 38 kadından kontrol grubu oluşturuldu. Tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatıldılar ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onayladıktan sonra çalışmaya alındılar.

Hasta ve kontrol grundaki bireyler yaş, öğrenim durumu, sigara-alkol kullanımı, gebelik sayısı, menopoz durumu, osteoporoz varlığı, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı, ailede romatizmal hastalık öyküsü yönünden sorgulandı.

Hastaların hastalık süresi, tanı zamanı, hastalığın başlangıç şekli ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalar ayrıntılı fizik muayene sonrasında klinik ve radyolojik parametreler açısından değerlendirildiler. Laboratuvar incelemeleri hasta ve kontrol gruplarında gerçekleştirildi.

Hastaların ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirildi. 10 cm'lik standart VAS'ta "0" hiç ağrı olmamasına, "10" ise en şiddetli ağrıya karşılık gelir. Hastaların bu skala üzerinde ağrı düzeylerini işaretlemeleri istendi¹⁰².

Hastalık aktivitesi DAS 28 ile değerlendirildi. DAS 28 skoru; bastırıldığında ağrı veren eklem sayısı (28 eklemde) x 0.555, şiş eklem sayısı (28 eklemde) x 0.284, ESH (bir saat sonra mm olarak) = ln(ESH), hastalık aktivitesine ilişkin hasta kanaati (VAS; 0-10) x 0.0142, formülü ile hesaplanır¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Hastaların fiziksel-özürlülük durumları HAQ ile sorgulandı. HAQ, giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma-yataktan çıkma, yeme-içme hareketleri, yürüme-merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet faaliyeti, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktiviteler olmak üzere 8 katogoriye ayrılmış 20 adet günlük yaşam aktivitesinin sorgulandığı ve hastaya 4 farklı tercih hakkı sunan bir ankettir.

Hastaya, ankette sorgulanan günlük aktiviteyi herhangi bir zorlukla karşılaşmadan yapması durumunda "0", bu aktiviteyi hiç yapamaması durumunda "3" puan olmak üzere 0 ile 3 arasında değişen puanlar verilir¹⁰¹.

Radyolojik değerlendirme için hastaların anterior-posterior el grafileri çekildi ve radyolojik hasarın belirlenmesinde modifiye Sharp (Genant/Sharp) skalası kullanıldı. Bu skala sadece eller skorlanır. Erezyon toplam 14 bölgede 0-3 arasında, eklem aralığı daralması 13 bölgede 0 -4 arasında ayrı ayrı skorlanır⁸⁸.

Hastaların ESH, CRP, RF, hemogram değerleri rutin laboratuvarında analiz edildi. CRP ve RF düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü (Integra 800, Roche-Manheim, Almanya).

5.1. Flow Sitometrik Analiz

Örnekler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında FACSCalibur Akım Sitometri (Becton Dickinson, Almanya) cihazı kullanılarak analiz edildi. Akım sitometri, standart yöntemlerle kalibre ve kontrol edildi. Lenfosit yüzeylerinde CD45, CD14, CD19, CD3, CD4, CD8, CD25, CD40, CD69 antijenlerinin ekspresyonları saptandı. Analiz için uygun hazır monoklonal antikolar kullanılırken, izotipik kontrol olarak IgG₁-FITC, IgG₂-PE ilave edildi (Becton Dickinson, Almanya).

Akım sitometri çalışması örnek alımını takiben 60 dakika içinde başlatıldı. Hazırlanan tüplere 20 µL antikor ve 100 µL numune konulup, 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta bekletildi. Takiben eritrositler lizis ile parçalanıp yıkanarak uzaklaştırıldı ve 500 µL yıkama solüsyonu konulup, tüpler okumaya hazır hale getirildi.

Örneklerdeki lenfosit kapılanmalarında toplam 10.000 hücre sayıldı ve ortalama floresan şiddetleri ölçülerek parametreler yüzde olarak hesaplandı.

5.2. CCP IgG Ölçümü

Numune olarak açlık kanından elde edilen serumlar kullanıldı. Serum ayrıldıktan sonra analiz süresine kadar -20 °C'de saklandı. CCP (Quanta Lite™ CCP IgG ELISA) düzeyleri Solid Faz ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Analizde sentetik antijen ve insan için spesifik antikolar kullanılmaktadır. Yöntem reaksiyon sonucunda meydana gelen renk yoğunluklarının ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçülerek kantitatif sonuçların elde edilmesi prensibine dayanmaktadır.

5.3. IL2, IL6, IL8, IL10 ve TNF- α Ölçümü

IL2, IL6, IL8, IL10 ve TNF- α düzeyleri özgül antikor veya antijen kaplı plastik boncuklar solid faz olarak kullanıldığı enzim işaretli kemilüminesans immünometrik ölçüm yöntemiyle analiz edildi (Immulite1000, BioDPC). Analizde alkalin fosfataz enzimi ile işaretli bir reaktif ve kemilüminesans enzim substratı (adamantil dioksetan fosfat) kullanılmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan ışık emisyonu bir fotomultiplier tüp ile saptanmaktadır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Verilerinin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelendi, test sonucunda yaş, das 28, hgb (hemoglobin), hct (hematokrit), wbc (beyaz kan hücresi), lenfosit, cd4, cd8 ve cd25 değerlerinin normal dağılım gösterdiği, diğer değişkenlerin ise normal dağılım göstermedikleri sonucuna ulaşıldı. Analizin ilk aşamasında, hasta kontrol grupları arasında sosyo-demografik, hastalığa ilişkin özellikler ve biyokimyasal değerler bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla, bağımsız iki grup karşılaştırma testlerinden Independent samples t testi ve Mann-Whitney U testi ile ki-kare (chi-square) testinden yararlanıldı. İkinci aşamada ise, hasta grubu içinde sosyo-demografik, hastalığa ilişkin özellikler ve biyokimyasal değerlerin birbirleriyle olan ilişkileri

incelendi. Bu doğrultuda, bağımsız iki grup karşılaştırma testlerinden Independent samples t testi, Mann-Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırma testlerinden Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi, ki-kare (chi-square) testi ve Spearman Korelasyon katsayısından yararlanıldı. Analizlerde $p < 0,05$ sonuçlar anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 programı aracılığıyla yapıldı.

6. BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde izlenen, ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış, ortalama tanı süreleri 8,4 yıl olan, yaşları 25-69 arasında değişen RA'li 45 kadın hasta ve inflamatuvar hastalığı olmayan 38 kadından oluşan kontrol grubu çalışma kapsamına alındı.

Kontrol grubundan 1 olguda anti-CCP, hasta grubundan 1 olguda CD40, 2 olguda IL2 düzeyleri ölçülemedi. Bu olgular ilgili testin istatistiksel analizlerine dahil edilmediler

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması

Yaş	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
	45	52,00	10,82	38	48,21	7,80	0,063

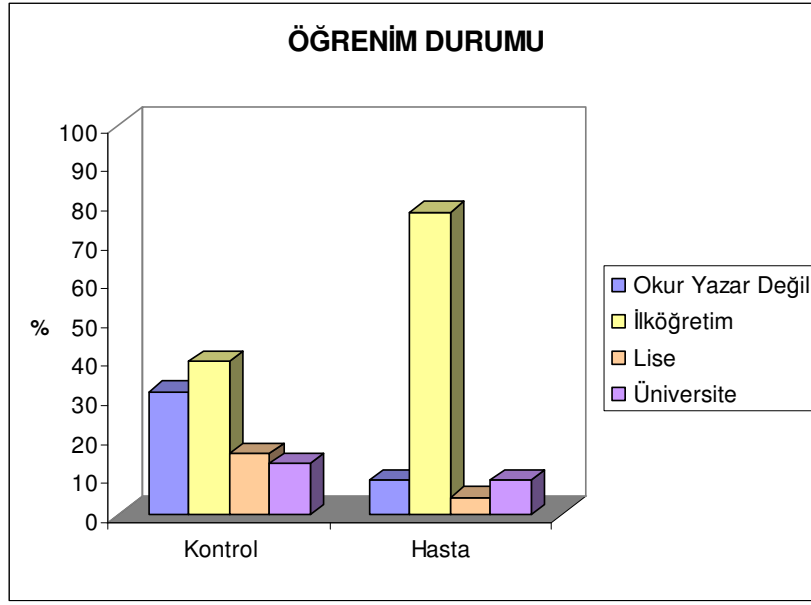
Hasta ve kontrol grubu arasında medeni hal, sigara içimi, gebelik, menopoz ve osteoporoz varlığı açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında, öğrenim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubu olgularının eğitim düzeyi, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşük bulunmuştur (tablo 4, şekil 4).

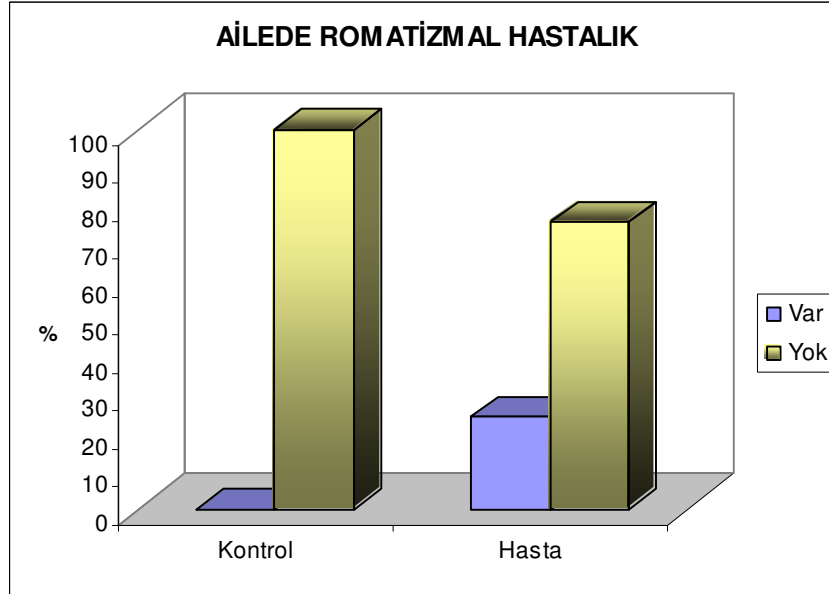
Hasta ve kontrol grupları arasında, ailede romatizmal hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark görülmektedir ($p=0,001$). Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde ailede romatizmal hastalık öyküsü bulunmazken, hasta grubu olgularının 11 (%24,4)'inde ailede romatizmal hastalık öyküsü bulunmaktadır (tablo 4, şekil 5).

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri

		Hasta		Kontrol		p
		N	%	N	%	
Medeni Hal	Bekar	9	20	5	13,2	0,407
	Evli	36	80	33	86,8	
Öğrenim Durumu	Okur Yazar Değil	4	8,89	12	31,58	0,003
	İlköğretim	35	77,78	15	39,47	
	Lise	2	4,44	6	15,79	
	Üniversite	4	8,89	5	13,16	
Sigara	İçiyor	5	11,11	9	23,68	0,128
	İçmiyor	40	88,89	29	76,32	
Gebelik	Yok	3	6,67	6	15,79	0,301
	1 Gebelik	8	17,8	3	7,9	
	2 Gebelik	8	17,8	11	28,9	
	3 Gebelik	9	20,0	5	13,2	
	4+Gebelik	17	37,8	13	34,2	
Menopoz	Var	32	71,1	21	55,3	0,134
	Yok	13	28,9	17	44,7	
Osteoporoz	Var	17	37,8	9	23,7	0,168
	Yok	28	62,2	29	76,3	
Ailede Romatizmal Hastalık	Var	11	24,4	0	0	0,001
	Yok	34	75,6	38	100	



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda öğrenim durumu



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda ailede romatizmal hastalık varlığının karşılaştırılması

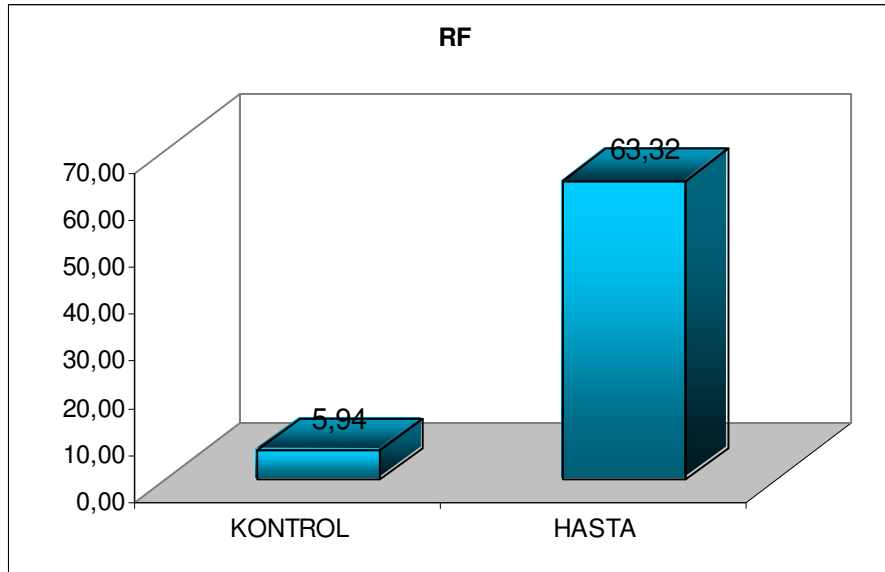
Romatoid Faktör (RF) düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$) (tablo 5, şekil 6). RF, kontrol grubu olgularının hiçbirinde pozitif bulunmazken, hasta grubu olgularının 35(%77,8)'inde pozitif, 10(%22,2)'unda ise negatif olarak bulunmuştur (tablo 6, şekil 7).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF (IU/ml) düzeyleri

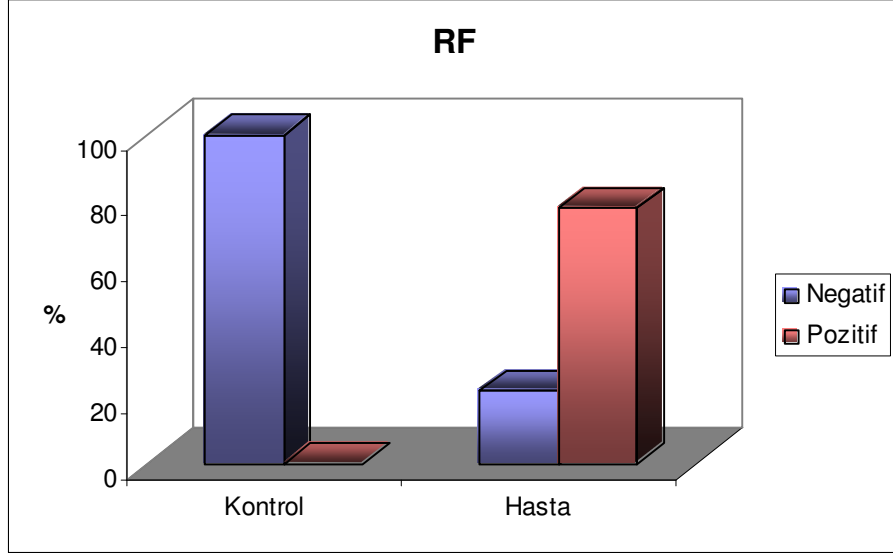
	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
RF	45	63,32	75,92	38	5,94	2,90	0,000

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun RF (IU/ml) sonuçları

		Hasta		Kontrol		p
		N	%	N	%	
RF	Negatif	10	22,2	38	100	0,000
	Pozitif	35	77,8	0	0	



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF düzeylerinin (IU/ml) karşılaştırılması

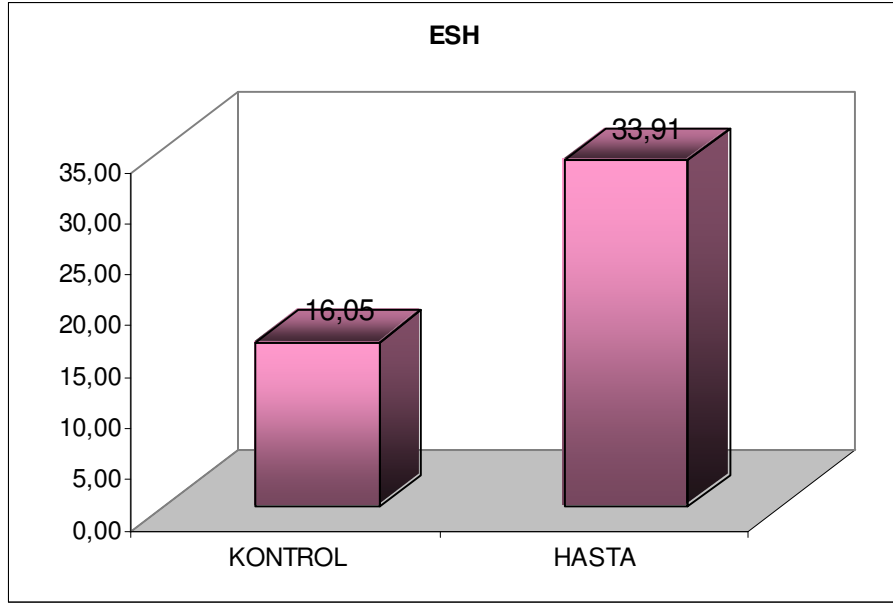


Şekil 7: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF sonuçlarının karşılaştırılması

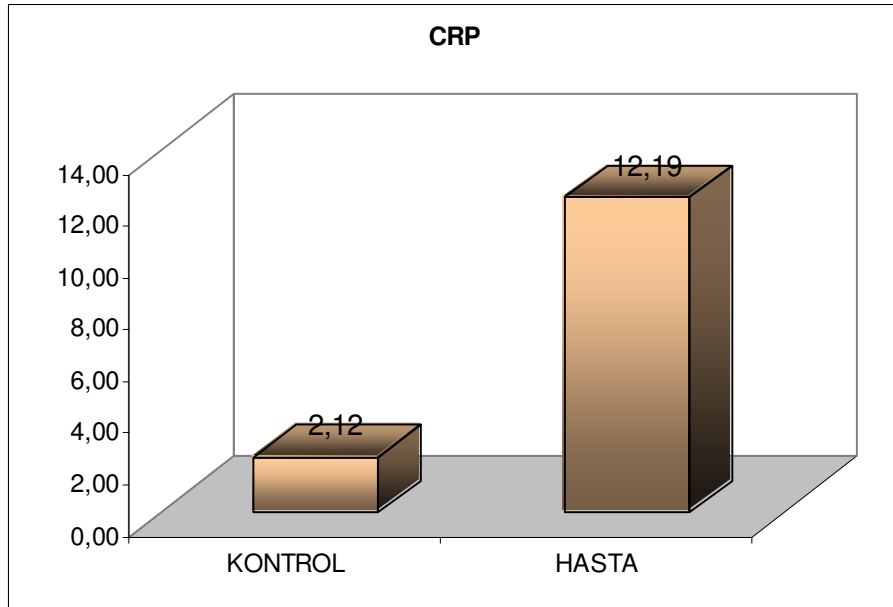
ESR ve CRP düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$). Hastaların ESR ve CRP düzeyleri, kontrol grubu olguların ESR ve CRP düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (tablo 7, şekil 8, 9).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda ESH (mm/saat) ve CRP (mg/L) düzeyleri

	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
ESH	45	33,91	21,40	38	16,05	3,53	0,000
CRP	45	12,19	18,09	38	2,12	1,63	0,000



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda ESH (mm/saat) düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunda CRP (mg/L) karşılaştırılması

Hgb düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubu olgularının Hgb düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (tablo 8).

WBC (beyaz kan hücresi) ve Plt (trombosit) düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda Hgb (g/dl), WBC ($10^3/\mu\text{L}$) ve Plt ($10^3/\mu\text{L}$) düzeyleri

	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
Hgb	45	12,01	1,41	38	12,68	1,18	0,021
WBC	45	6,99	2,46	38	6,64	1,46	0,427
Plt	45	264,80	77,77	38	254,50	46,55	0,802

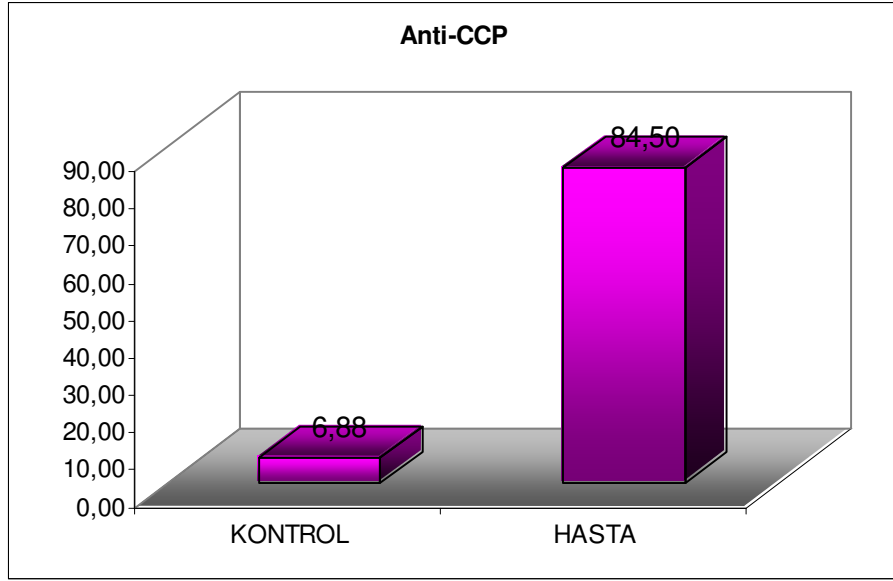
Anti-CCP düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$) (tablo 9, şekil 10). Anti-CCP, kontrol grubu olgularının hiçbirinde pozitif bulunmazken, hasta grubu olgularının 44 (%97,8)'ünde pozitif, 1 (%2,2)'inde ise negatif olarak bulunmuştur (tablo 10, şekil 11).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda Anti-CCP (U) düzeyleri

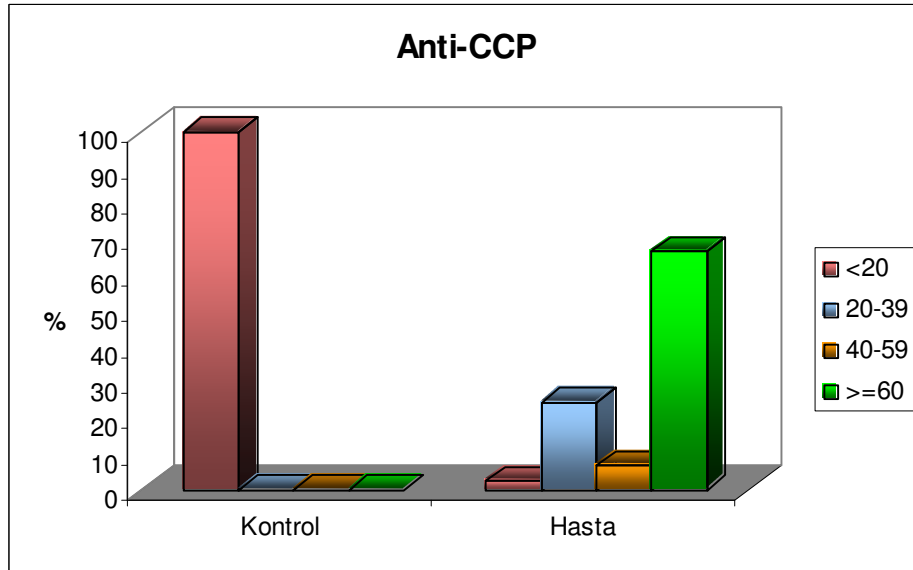
	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
Anti-CCP	45	84,50	43,61	37	6,88	4,94	0,000

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun anti-CCP (U) düzeylerine göre dağılımları

		Hasta		Kontrol		p
		N	%	N	%	
Anti-CCP	<20	1	2,2	37	100	0,000
	20-39	11	24,4	0	0	
	40-59	3	6,7	0	0	
	>=60	30	66,7	0	0	



Şekil 10: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda Anti-CCP (U) düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11: Hasta ve kontrol grubunun anti-CCP düzeylerine (U) göre dağılımlarının karşılaştırılması

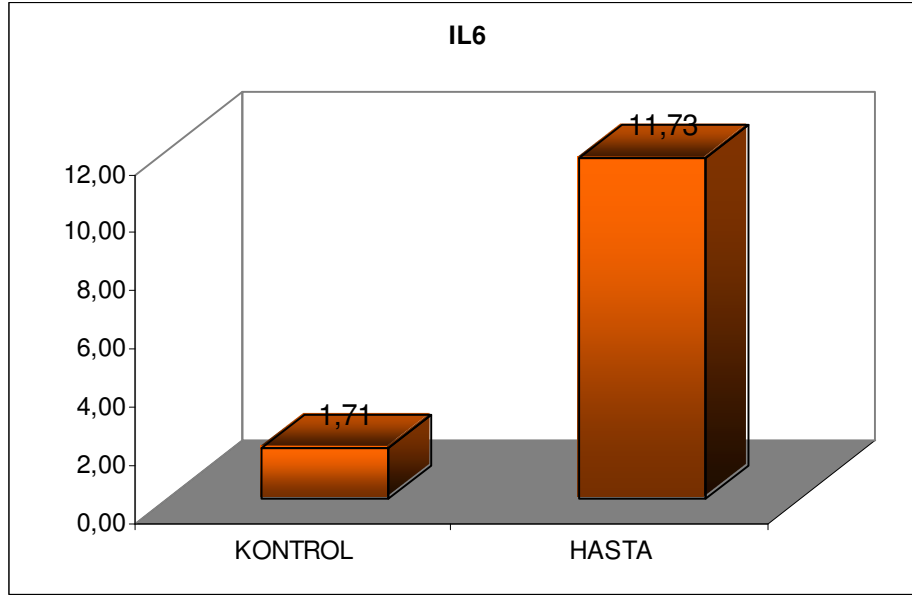
Hasta ve kontrol grubu IL ve TNF- α düzeylerine göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında IL-2 ve IL-8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (tablo 11). Hasta ve kontrol grubu arasında TNF- α ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,001$; $p=0,003$) (tablo 11, 12, şekil 12, 13, 14). Kontrol grubu olgularında TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken, IL6 ve IL10 düzeyleri ise istatistiksel olarak ileri derece anlamlı düşüktür.

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunda TNF- α (pg/ml), IL2 (U/ml), IL6 (pg/ml), IL8 (pg/ml) düzeyleri

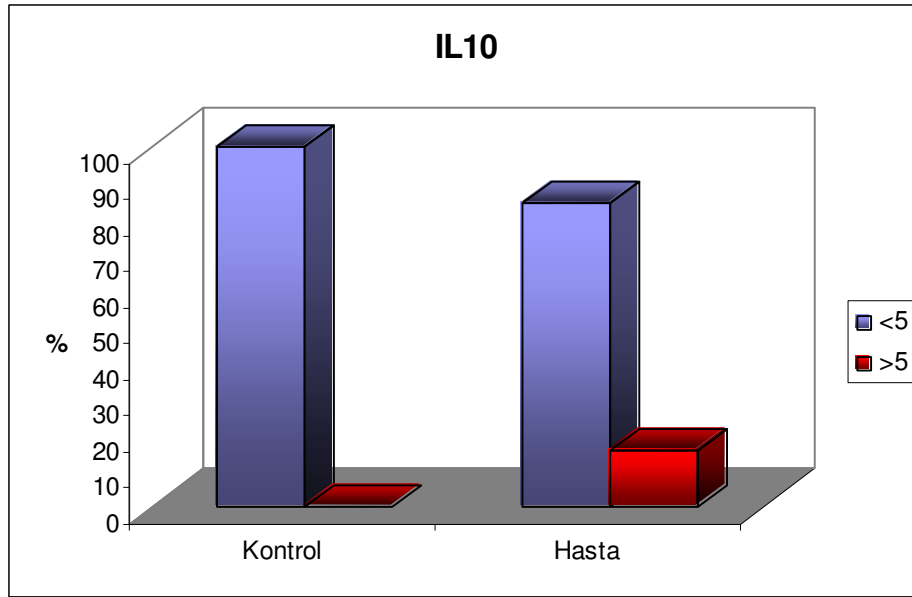
	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
IL2	43	635,74	262,05	38	621,63	175,53	0,726
IL6	45	11,73	19,99	38	1,71	0,86	0,000
IL8	45	22,73	32,59	38	28,67	42,74	0,484
TNF- α	45	31,71	148,37	38	9,20	3,68	0,024

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunda IL10 (pg/ml) düzeyleri

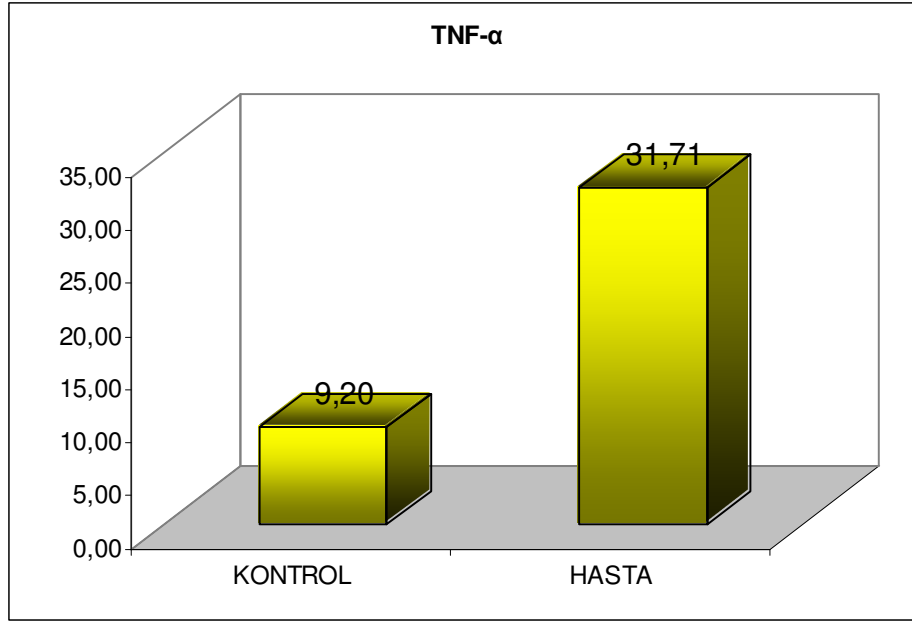
		Hasta		Kontrol		p
		N	%	N	%	
IL10	<5	38	84,4	38	100	0,003
	>5	7	15,6	0	0	



Şekil 12: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda IL6 (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 13: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda IL10 (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması



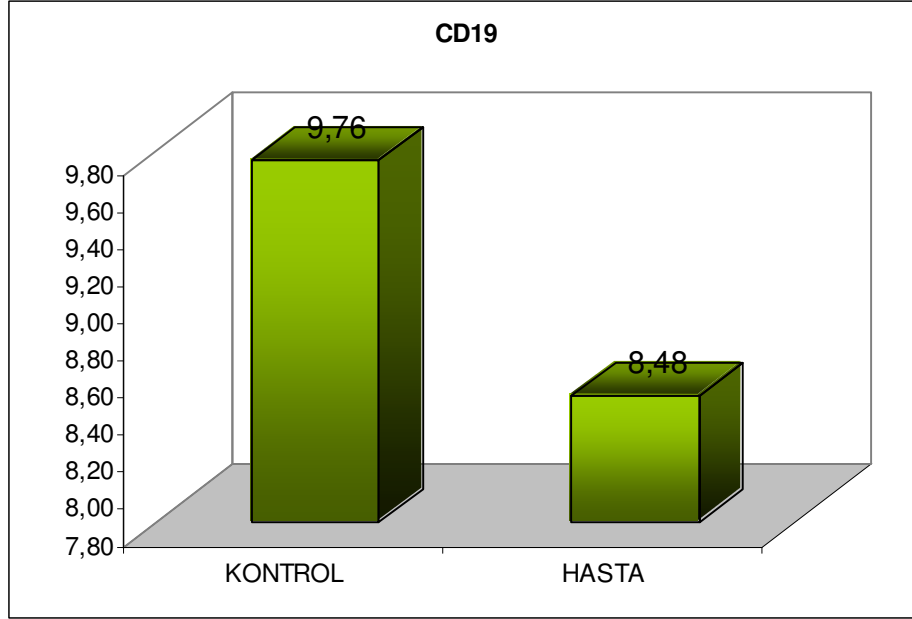
Şekil 14: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda TNF- α (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları lenfosit yüzey markerleri (CD) düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; CD3, CD4, CD8, CD40, CD69 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (tablo 13). Gruplar arasında CD19 düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), CD25 düzeyleri ile istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=0,001$) (tablo 13, şekil 15, şekil 16). Hasta grubunda, CD19 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, CD25 düzeyleri ise ileri derecede anlamlı yüksek olarak bulunmuştur.

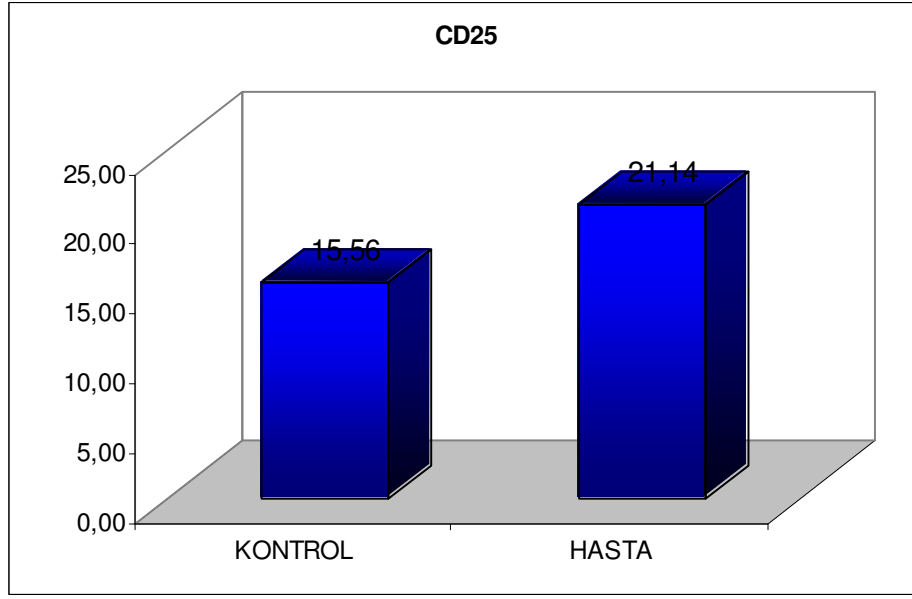
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunda lenfosit yüzey belirteçlerinin (%) düzeyleri

	Hasta			Kontrol			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
Lenfosit %	45	18,84	7,06	38	20,88	4,82	0,123
CD3	45	73,09	11,57	38	72,04	8,67	0,349
CD19	45	8,48	5,10	38	9,76	3,18	0,026

CD4	45	44,66	11,48	38	40,71	10,25	0,105
CD8	45	30,24	11,40	38	32,47	8,29	0,320
CD25	45	21,14	7,92	38	15,56	5,69	0,001
CD40	44	8,23	5,83	38	8,26	3,17	0,243
CD69	45	5,50	2,97	38	4,36	1,69	0,100



Şekil 15: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda CD19 (%) düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 16: Hasta ve kontrol grubundaki olgularda CD25 (%) düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise RF pozitif ve RF negatif olgular arasında, ESR, CRP, Hgb, WBC, Plt düzeyleri, radyolojik eklem erezyon skorları ve radyolojik eklem daralma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 14).

RF pozitif hastalarda eklem erezyon skoru ve eklem daralma skoru, RF negatif olgulardan daha yüksek olmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. RF negatif hastalarla kıyaslandığında CRP, Plt daha yüksek ve hgb düzeyleri düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (tablo 14).

Hasta grubu içerisinde RF pozitif olguların anti-CCP düzeyleri, RF negatif olguların anti-CCP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (tablo 14).

Tablo 14: RF negatif-pozitif hastalarda radyolojik skorlar, hemogram (g/dl), ESH (mm/saat), CRP (mg/L) ve anti-CCP (U) düzeyleri (G.S.E.S: Genant-Sharp

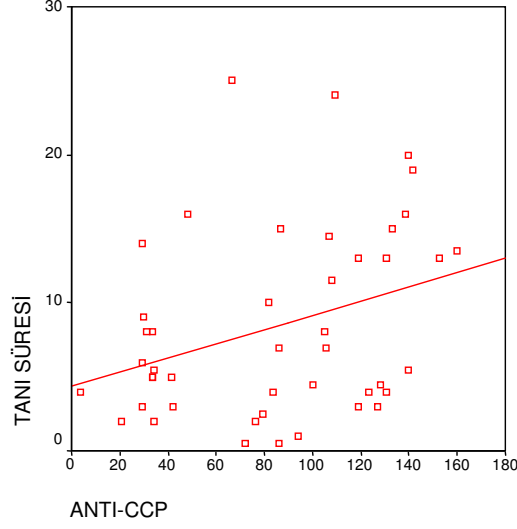
radlyolojik eklem erezyon skoru, G.S.D.S: Genant-Sharp radlyolojik eklem aralığı daralma skoru)

RF	Negatif			Pozitif			p
	n	Ort	SS	n	Ort	SS	
G.S.E.S	10	14,99	6,51	35	21,03	20,40	0,946
G.S.D.S	10	24,80	13,72	35	29,56	25,89	0,799
ESH	10	35,40	27,59	35	33,49	19,76	0,840
CRP	10	6,75	5,67	35	13,74	20,10	0,619
Hgb	10	12,03	1,20	35	12,00	1,48	0,962
WBC	10	6,65	1,74	35	7,08	2,65	0,631
Plt	10	229,30	46,19	35	274,94	82,38	0,154
Anti-CCP	10	58,11	43,40	35	92,04	41,22	0,044

Hasta olguları kendi ilerinde değerlendirildiğinde, Anti-CCP düzeylerinin tanı süresi ile korele olduğu görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (tablo 15). Fakat yaş, tanı süresi ve tanıda gecikme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (tablo 15, şekil 17).

Tablo 15: Hasta grubunda anti-CCP (U) düzeylerinin yaş, hastalık süresi (yıl), tanı süresi (yıl) ve tanıda gecikme süresi (yıl) ile ilişkisi

Anti-CCP	Yaş		Hast.süresi		Tanı süresi		Tanıda gecikme	
	r	p	r	p	r	p	r	p
	-0,073	0,634	0,050	0,743	0,337	0,024	-0,260	0,085



Şekil 17: Hasta grubunda anti-CCP (U) düzeylerinin tanı süresi (yıl) ile ilişkisi

Hasta grubunda Anti-CCP düzeylerinin, VAS, hastanın global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi, DAS28 ve HAQ skorları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

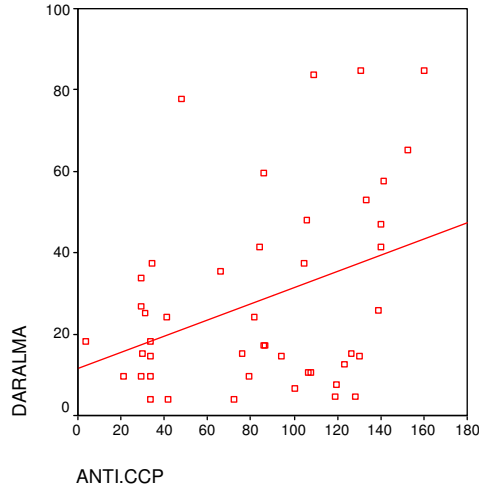
Tablo 16: Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile VAS, hastanın global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi, DAS28 ve HAQ düzeylerinin ilişkisi (Hast. Değ: Hastanın global değerlendirmesi, Dr. Değ: Doktorun global değerlendirmesi)

Anti-CCP	VAS		Hast. Değ.		Dr. Değ.		DAS28		HAQ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
	0,214	0,159	0,210	0,167	0,284	0,059	0,206	0,174	0,172	0,260

Hasta grubunda anti-CCP düzeyi arttıkça, radyolojik eklem erezyon skorunun arttığı görülmekle birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Anti-CCP düzeyi arttıkça, radyolojik eklem aralığı daralma skoru artmaktadır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (tablo 17).

Tablo 17: Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile radyolojik skorların ilişkisi (G.S.E.S: Genant-Sharp radyolojik eklem erezyon skoru, G.S.D.S: Genant-Sharp radyolojik eklem aralığı daralma skoru)

Anti-CCP	G.S.E.S		G.S.D.S	
	r	p	r	p
	0,212	0,162	0,312	0,037



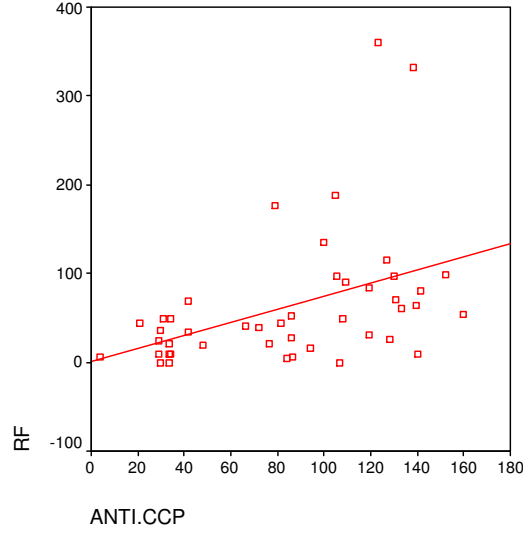
Şekil 18: Anti-CCP düzeylerinin (U) radyolojik eklem aralığı daralma skorları ile ilişkisi

Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile RF düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki ($p < 0,001$) bulunmakla birlikte ESH, CRP, Hgb, Hct ve WBC düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 18: Anti-CCP düzeylerinin ESH, CRP, RF ve hemogram düzeyleri ile ilişkisi

Anti-CCP	ESH		CRP		RF	
	r	p	r	p	r	p
	0,107	0,483	0,000	0,999	0,532	0,000

Anti-CCP	Hgb		Hct		WBC		Pit	
	r	p	r	p	r	p	r	p
	0,061	0,689	0,062	0,686	0,269	0,074	0,139	0,364



Şekil 19: Hasta grubunda anti-CCP (U) düzeylerinin RF (mm/saat) düzeyleri ile ilişkisi

Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile IL ve TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (tablo 19, 20).

Tablo 19: Anti-CCP düzeylerinin IL2, IL6, IL8 ve TNF- α düzeyleri ile ilişkisi

Anti-CCP	IL2		IL6		IL8		TNF- α	
	r	p	r	p	r	p	r	p
	0,026	0,868	0,069	0,653	0,028	0,855	-0,130	0,393

Tablo 20: Anti-CCP düzeylerinin IL10 (pg/ml) düzeyleri ile ilişkisi

IL10	N	Min	Maks	Ort	Std. Sapma
<5	38	3,70	159,87	80,99	44,64
>5	7	48,15	141,63	103,54	33,96

Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile lenfosit yüzey belirteç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (tablo 21).

Tablo 21: Anti-CCP düzeyleri ile lenfosit yüzey belirteç düzeyleri arasındaki ilişki

Anti-CCP	LENFOSIT		CD3		CD19		CD4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
	-0,109	0,477	0,119	0,435	0,129	0,400	-0,036	0,817
Anti-CCP	CD25		CD40		CD69		CD8	
	r	p	r	p	p	r	p	
	0,153	0,315	0,137	0,060	0,697	0,376	0,246	0,103

Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile medeni hal, öğrenim düzeyi, sigara içme alışkanlığı, gebelik sayısı, menopoz durumu, osteoporoz varlığı, ailede romatizmal hastalık olup olmaması, hastalığın başlangıç şekli, hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısı, kullanılan ilaç, deformite varlığı ve extra artiküler tutulum durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (tablo 22).

Tablo 22: Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin sosyo-demografik özellikler, hastalığın başlangıç şekli, hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısı, kullanılan ilaç, deformite varlığı ve extra artiküler tutulum ile ilişkisi

		N	Min	Maks	Ort	SS	p
Medeni Hal	Bekar	9	29,85	130,54	87,99	42,84	0,770
	Evli	36	3,70	159,87	83,63	44,35	
Öğrenim Durumu	Okuryazar değil	4	31,18	126,73	66,38	42,84	0,677

	İlköğretim	35	3,70	159,87	88,35	45,08	
	Lise	2	79,10	86,09	82,60	4,94	
	Üniversite	4	29,56	123,09	69,96	46,05	
Sigara	Evet	5	81,70	138,63	112,34	21,72	0,170
	Hayır	40	3,70	159,87	81,02	44,56	
Gebelik	Yok	3	66,22	152,39	106,20	43,42	0,709
	1 Gebelik	8	29,85	123,09	80,41	30,99	
	2 Gebelik	8	33,37	159,87	97,57	47,95	
	3 Gebelik	9	29,10	130,54	90,85	38,68	
	4 ve üstü gebelik	17	3,70	141,63	73,09	49,77	
Menapoz	Evet	32	21,02	159,87	85,42	45,17	0,754
	Hayır	13	3,70	138,63	82,26	41,15	
Osteoporoz	Evet	17	29,10	159,87	77,98	45,78	0,490
	Hayır	28	3,70	152,39	88,46	42,59	
Ailede Romatizmal Hastalık	Evet	11	29,10	140,01	73,90	45,19	0,314
	Hayır	34	3,70	159,87	87,93	43,21	
Hastalık Başlangıç Şekli	Ani (akut)	20	21,02	159,87	91,01	40,10	0,545
	Yavaş yavaş	25	3,70	152,39	79,30	46,36	
Başlangıçta Tutulan Eklem Sayısı	Mono artiküler	14	29,56	159,87	89,37	42,55	0,615
	Oligo artiküler	31	3,70	152,39	82,31	44,59	
İlaç Kullanımı	NSAİİ	4	29,10	123,09	78,61	38,69	0,537
	Tek DMARD	14	3,70	140,01	76,29	47,43	
	Tek DMARD + Steroid	8	29,33	152,39	98,21	51,48	
	Kombine DMARD	11	33,37	130,37	75,20	37,75	
	Kombine DMARD + Steroid	8	31,18	159,87	100,92	40,44	
Deformite Varlığı	Evet	18	3,70	159,87	95,35	49,42	0,126
	Hayır	27	29,10	140,01	77,28	38,54	
Ekstra Artiküler Tutulum	Yok	26	29,10	152,39	84,06	41,32	0,982
	Var	19	3,70	159,87	85,11	47,72	

Çalışmamızda anti-CCP'nin sensitivitesi % 97,8 ve spesifitesi % 100 olarak bulunmuştur.

7. TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan RA'te, tedavideki gecikme eklem hasarının geri dönülemez bir şekilde ilerlemesine neden olabilir. RA'in tanısının erken konulabilmesi tedavi ile eklem hasarının önüne geçebilmek açısından önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda tanı, sıklıkla hastalığın ilk yılında kolaylıkla konulabilir. Çoğu RA hastasında erken evrede semptomlar siliktir ve tanı kriterlerini karşılamaz. Bu nedenle birçok hastada RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Klinik ve serolojik incelemelerle tanı konulmaya çalışılan RA için, günümüze kadar serolojik inceleme yöntemlerinden yaygın olarak kullanılan RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir⁴⁴. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı kişilerde de sıklıkla yüksek serum düzeyleri saptanmaktadır. RF'ün tanısasal değeri düşüktür⁴⁹⁻⁵¹. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır.

Son yıllarda RA için spesifitesi yüksek bir test olan, aynı zamanda erken RA'te yüksek prediktif değer taşıdığı ve iyi bir prognostif belirteç olduğu düşünülen anti-CCP testi üzerinde durulmaktadır¹³³. Biz de bu çalışmada RA'li hastalarda, anti-CCP düzeyleri ile bu analizin lenfosit yüzey belirteçleri ve klinik parametrelerle olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

RA gelişiminde ve progresyonunda çevresel faktörlerin önemi büyüktür. Düşük sosyo-ekonomik düzey ve düşük eğitim düzeyi doğal olarak kötü hijyen, tanı ve tedavide gecikme ve yetersiz bakım ile ilişkilidir. Öğrenim durumunun düşük olması, çoğu kronik hastalıkta etyoloji ve kötü sonuçlar için davranışsal risk etmenlerini tanımlayabilen, birleşik bir değişkendir²⁵. Çalışmamızda RA'li hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla daha düşük eğitim düzeyine sahip olduğu görüldü. Bu durum literatür ile uyumlu bulunmuştur²⁵.

Çalışmamızda 11 (%24,4) hastada ailede romatizmal hastalık öyküsü mevcutken, kontrol grubunda, ailesinde romatizmal hastalığı olan birey olmaması, literatürde yer alan genetik ve epidemiyolojik çalışmalarla uyumluluk göstermektedir^{15,16,17}.

RA kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA'li hastalarda gözlenen düşük hemoglobin düzeyleri, kronik hastalık anemisi ve kullanılan ilaçlara (NSAİİ, steroid) sekonder gastrointestinal kayıplarla ilişkilidir. Çalışmamızda RA'li hastalarda bulduğumuz düşük hemoglobin düzeyleri literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur^{56,60,67}.

Çalışmamıza 45 RA tanısı almış hasta ve 38 kişilik kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubunun tüm bireylerinde anti-CCP negatif olarak bulunurken, hasta grubu bireylerinden sadece 1 tanesinde anti-CCP negatif olarak bulunmuştur. Hastaların 11'inde (%24,4) hafif, 3'ünde (% 6,7) orta ve 30'unda (% 66,7) yüksek anti-CCP düzeyleri görülmüştür. Anti-CCP'nin sensitivitesi % 97,8 ve spesifitesi % 100 olarak hesaplanmıştır. Lee DM ve Schur PH'nın yaptığı bir çalışmada anti-CCP için sensitivite ve spesifite sırasıyla % 66 ve % 99; RF için % 72 ve % 80 olarak bildirilmiştir¹³³. Schellekens ve arkadaşlarının RA'li hasta gruplarında, başka romatizmal hastalığı olan hastalarda, enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde ve sağlıklı bireylerde anti-CCP'yi değerlendirdikleri çalışmalarında anti-CCP antikorlarının RA için çok spesifik (% 98) olduğu sonucuna varılmıştır⁸. Bas ve arkadaşları 179 RA'li hasta ve 50 kişilik kontrol grubunda RF, anti-CCP ve AKA'ı araştırmışlar ve anti-CCP'nin spesifitesini % 96, AKA'un % 94 ve RF'ünün ise % 74 olarak rapor etmişlerdir¹³⁴. Zeng ve arkadaşları 191 RA'li, 132 RA dışı romatizmal hastalığı olan ve 98 non-romatizmal hastalığı olan hastada anti-CCP, APF, AKA, RF ve HLA-DR4 gen kompleksini araştırmışlardır. RA'li hastaların % 47.1'inde, diğer romatizmal hastalığı olanların % 2'sinde anti-CCP'yi ELİSA ile pozitif bulmuşlar ve anti-CCP antikorlarının sensitivitesini % 47, spesifitesini % 97.4 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada anti-CCP antikorlarının APF, AKA, RF ve HLA-DR4 gen kompleksi ile korele olduğu sonucuna varılmıştır¹³⁵. Tampoia ve arkadaşları 83 RA'li hasta ve 140 vakalık kontrol grubunda (çeşitli otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve kanserli hastalardan oluşan) yaptıkları çalışmada anti-CCP'nin sensitivitesini %67.5 ve spesifitesini % 99.3 olarak bildirmektedirler. RF için sensitivite % 66.3, spesifite % 82.1 iken her iki antikor birlikte kullanıldığında spesifite % 99.1'e yükselmektedir¹³⁶.

Çalışmamızda anti-CCP düzeyleri ile eklem aralığı daralma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak yüksek titrede anti-CCP

antikoru bulunan hastalar, radyolojik olarak daha yüksek eklem erezyon skoruna sahipken bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP ile radyolojik hasar ve radyolojik progresyon arasında ilişki bulunurken, bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Mevcut radyolojik skorlar, hastaların daha çok progresyonunu değerlendirmeye yöneliktir. Çalışmamızda radyolojik olarak eklem erezyonu ile anti-CCP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözleyemememiz, çalışmamızın tek kesitli olmasına bağlı olabilir. Forslind ve arkadaşları 379 RA'li hasta üstünde yaptıkları kohort çalışmasında anti-CCP pozitifliğinin radyolojik eklem hasarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹³⁷. Rönnelind ve arkadaşlarının çalışmasında anti-CCP pozitif RA'li hastaların kliniğinin daha kötü seyrettiği ve bu hastalarda daha ciddi eklem hasarı olduğu gösterilmiştir¹³⁸. Meyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'li 191 hasta beş yıl süre ile takip edilmiş ve anti-CCP pozitif hastalarda radyolojik hasarın, erezyonların ve eklem darlığı gelişiminin üç kat daha fazla olduğu bildirilmektedir¹³⁹. Benzer şekilde Vencovsky ve arkadaşlarının, Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir^{140,141}. Rim Sghiri ve arkadaşlarının 164 hasta ve 343 kontrolle yaptıkları 2 yıllık prospektif çalışmada anti-CCP, radyolojik hasar için prediktif bulunmamıştır¹⁴². Erre ve arkadaşları anti-*fillagrin* antikoları içerisinde, anti-CCP'nin RA teşhisinde en iyi tanı koydurucu antikor olduğunu ve ayrıca erken artrit hastalığının kalıcılığını ve radyolojik hasar gelişimi tahmin etmede belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir¹⁴³. Avcin ve arkadaşlarının, juvenil idiyopatik artrit anti-CCP'nin klinik önemini araştırdıkları çalışmalarında, anti-CCP pozitifliğinin hastalık aktivitesi, sedimentasyon hızı ve radyolojik erezyonla ilişkisi olmadığı bulunmuştur¹⁴⁴.

Çalışmamızda daha uzun tanı süresine sahip hastaların, daha yüksek anti-CCP antikor titresine sahip olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Mikuls ve arkadaşlarının RA tedavisine yanıt ve hastalık süresi ile Anti-CCP düzeylerindeki düşüş arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada kısa hastalık süresi tedavi sonrası Anti-CCP düzeylerinde daha çok azalma için anlamlı bir prediktif değer olarak bildirilmektedir¹⁴⁵. Solanki ve arkadaşları, erken RA'li (hastalık süresi 2 yılın altında olan) ve geç RA'li (hastalık süresi 2 yılın üstünde olan) hastalarda anti-CCP ve RF'ün spesifitesini araştırdıkları çalışmalarında;

erken RA'li hastalarda RF ve anti-CCP'in sensitivitesi sırasıyla % 57 ve % 79 olarak bulunurken, bu oranın geç RA'li hastalarda % 81 ve % 84 olduğunu rapor etmektedirler. Erken RA tanısında anti-CCP'yi RF'den % 20 oranında daha sensitif bildirmektedirler¹⁴⁶. Nielen ve arkadaşları uzun dönem takip ettikleri bazı RA'li hastalarda semptomlar başlamadan 14 yıl önce anti-CCP'in pozitifleştiğini ancak RF'ün tanı konulmadan ortalama 5,7 yıl önce pozitifleştiğini saptamışlardır¹⁴⁷.

Anti-CCP antikolları RA için oldukça spesifik olmalarına karşın, bu antikolların hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkisi açık değildir. Çalışmamızda anti-CCP'nin ESH, CRP, WBC, VAS, DAS 28 ve HAQ skorları ile ilişkisi gösterilememişken, RF düzeyleri ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Bas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anti-CCP pozitif RA'li hastaların anti-CCP negatif RA'li hastalara göre daha yüksek hastalık aktivitesine ve DAS 28 skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında da anti-CCP pozitifliği ve klinik aktivite arasındaki bu ilişkiyi gösterememiş, buna karşın IgM RF pozitif hastaların daha yüksek klinik aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır^{134, 148}. Greiner ve arkadaşları anti-CCP düzeyleri ile ESH, CRP, WBC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamazken, IgM-RF ile arasında küçük ama lineer bir ilişki bulmuşlardır¹⁴⁹. Bir diğer çalışmada, juvenil idiyopatik artritte anti-CCP'in klinik önemi araştırılmış ve anti-CCP pozitifliğinin hastalık aktivitesi ve sedimentasyon hızı ile ilişkisi bulunamamıştır¹⁴⁴. Dündar ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da anti-CCP pozitif ve negatif hastalar değerlendirildiğinde ortalama ESR, CRP değerleri, hastalık aktivite indeksleri ve ağrı skorları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır¹⁵⁰. Shovman ve arkadaşları, anti-CCP düzeyleri ile ESH ve CRP düzeyleri arasında ilişki bulamazken, RF ile anlamlı ilişki bulduklarını bildirmişlerdir¹⁵¹.

Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP düzeyleri ile ekstra-artiküler tutulum arasında ilişki bulunurken, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da anti-CCP ile ekstra-artiküler tutulum arasında ilişki gösterilememiştir. Rycke ve arkadaşları çalışmalarında anti-CCP pozitif RA'li hastalarda eklem dışı tutulum gelişme olasılığının negatif hastalara oranla yüksek olduğunu göstermişlerdir ancak aynı çalışmada RF ile eklem dışı tutulum arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır¹⁵². Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında da anti-

CCP antikor düzeyleri ile ekstraartiküler tutulum arasında ilişki gösterilememiştir¹⁵³. Turesson ve arkadaşlarının çalışmasında ekstra-artiküler tutulum ile RF arasında güçlü ilişki bulunurken, anti-CCP antikorları ile ekstra-artiküler tutulum arasında çok daha zayıf ilişki bulunmuştur¹⁵⁴.

TNF- α , kemotaksis, anjiogenez, damar geçirgenliği, matriks metaloproteinaz üretimi ile T ve B hücrelerinin üretimi ve aktivasyonunda görev alır, RA'li hastalarda proliferatif ve inflamatuvar süreçlerden sorumludur³¹. IL6, B hücre stimüle edici özellikleri ile tanımlanırlar, B hücre hatlarında Ig sentezine neden olurlar, sitotoksik T lenfositlerinin farklılaşmasına karışırlar ve akut faz reaktanlarının regülasyonunda önemli rol oynar. ESH, CRP gibi akut faz reaktanlarının serum seviyesi ile dikkat çekici düzeyde ilişkilidir. Adhezyon moleküllerini de içeren çeşitli proteinlerin sentezinde önemli görevleri vardır²⁵. RA'te, IL6'nın önemli patojenik rolü olduğu düşünülmektedir. IL10, T hücre sitokin üretiminin bir inhibitörüdür ve major immünosupresif bir sitokindir. IL10 düzeyleri RA'li hastalarda artmıştır ve hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır¹⁵⁵. B hücrelerinin RA patogenezinde çok önemli rolleri vardır. B hücrelerinin önemli görevlerinden biri de pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimidir (TNF-alfa, IL6). Bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL10, yine B hücreleri tarafından üretilmektedir. Anti-CCP ve RF de B hücreleri tarafından üretilen antikorlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda TNF-alfa, IL6, IL10, ESH ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda anti-CCP düzeyleri ile IL düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Correa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-CCP düzeyleri ile sitokin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki görülemediği. Aynı çalışmada anti-CCP düzeyleri ile ekstra-artiküler tutulum ve hastalık aktivitesi arasında da bir ilişki bulunamamıştır¹⁵⁶.

Çalışmamızda hasta grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, CD25 düzeyleri yüksek, CD19 düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. CD25 hücrelerin Th1'in indüklediği pro-inflamasyonun downregülasyonunun devamında önemli rolü vardır. CD25, otoimmün hastalıklarda immünosupresif rol oynamaktadır. CD25 düzeyleri, romatoid artritli hastalarda hem sinovyal sıvıda hem de periferik kanda artmış olarak bulunmaktadır. Bu artış, özellikle aktif RA'li hastalarda bir negatif-

feedback mekanizması olarak değerlendirilmektedir^{157, 158}. CD19, plazma hücresi hariç tüm B hücrelerinde görülmektedirler. B hücrelerin RA patogenezinde çok önemli rolleri vardır. Buna bağlı olarak CD19 düzeylerini RA'li hastalarda yüksek olarak bulmamız beklenirken, hasta grubunda CD19 düzeylerini kontrol grubundan daha düşük olarak bulduk. Bu sonucu hastaların uzun zamandır DMARD kullanmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz^{159, 160}.

Anti-CCP düzeyleri ile CD25, CD40 ve CD69 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuya ilişkin Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında toplam 32 RA'li hastada, CD 25 T hücreleri ile anti-CCP düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu öte yandan 8 kişilik kontrol grubunda herhangi bir ilişki gözlemlenemediklerini bildirmektedirler¹⁶¹.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Halen RA hastalık tanısında kullanılmakta olan 1987 ARA kriterleri, erken RA'li hastaların tespitinde yetersiz kalmaktadır. 1987 ARA kriterleri daha çok klinik özellikleri içermektedir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk dönemlerinde klinik semptomlar belirgin değildir. RA tanısının erken konulması ve gelişecek artrit formunun (eroziv, noneroziv) önceden tahmin edilmesi, ortaya çıkacak eklem hasarlarını önlemede çok önemlidir. RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test RF'dür. RA'li hastaların % 79'unda RF pozitifdir. RF, RA için sensitif, fakat spesifik olmayan bir parametredir. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısal değeri düşüktür. Yapılan çalışmalarda, anti-CCP antikollarının hastalığın erken dönemlerinde pozitifleştiği ve eroziv hastalık formunu önceden tespit edebileceği gösterilmiştir. Yüksek spesifiteleri nedeniyle RA'yi diğer eroziv ve RF pozitif olabilen artrit formlarından ayırt etmede ve RF negatif hastalarda, RA teşhisini koymada faydalı olabilir. Anti-CCP antikollarının hastalığın sınıflandırma kriterleri arasında kabul edilmesinin, bu hastalarda erken tanı ve tedavi edici yaklaşımlara ek destek sağlayacağı öngörülebilmektedir.

9. KAYNAKLAR

- 1-) Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M ve Gökçe-Kutsal Y eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, cilt 2, Ankara: Güneş kitabevi, 2000; 1549-1576.
- 2-) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101:273-281.
- 3-) Nakamura R.M. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. J.Clin.Lab.Anal. 2002; 14:305-313.
- 4-) Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res. 2002; 4:87-93.
- 5-) Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? Joint Bone Spine 2004; 71:475-480.
- 6-) Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2001; 40:1211-1220.
- 7-) Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. eds. Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz matbaası, 1999: 269-279.
- 8-) Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43:155-163.
- 9-) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:427-430.
- 10-) Rene´ R.P. de Vries , Tom W.J. Huizinga , Rene´ E.M. Redefining the HLA and RA association: To be or not to be anti-CCP positive. Journal of Autoimmunity 25 (2005); 21-25.
- 11-) Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2000; 39 suppl 2:3-12.

- 12-) Silman A, Pearson J. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis *Arthritis Res* 2002, 4 (suppl 3):265-272.
- 13-) I. Alamanos, A.A. Drosos. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 4 (2005):130– 136.
- 14-) 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 Mar; 46(3):625-31.
- 15-) Silman A.. Epidemiology and rheumatic diseases. In: Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D, editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press, 1998:811-828.
- 16-) Harney S, Wordsworth B.P. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis *Tissue Antigens* 2002; 60:465–473.
- 17-) Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995 Aug; 21(3):589-604.
- 18-) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
- 19-) Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000:192-22
- 20-) Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, Symmons D, Silman A: Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:757-762.
- 21-) van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D'Amaro J, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:822-30.
- 22-) Reviron D, Perdriger A, Toussirot E, Wendling D, Balandraud N, Guis S, et al. Influence of the shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:535–40.

- 23-) Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:707-22.
- 24-) Symmons DPM. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Practise & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17:717-27
- 25-) Haris ED. Romatoid Artritinin Klinik Özellikleri. Kelley Romatoloji, Ed. Edward D. Harris (et al.) Çev. ed. T Arası. Güneş Kitabevi, 2007:1043-1078.
- 26-) Brennan P, Silman A: Why the gender difference in susceptibility to rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54:694-5.
- 27-) Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe 2000:1928-1937.
- 28-) S M Carty, N Snowden and A J Silman. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:46-49.
- 29-) Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002:422-431,436-449.
- 30-) Richard N. Mitchell. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7.baskı. 2003:103-164
- 31-) Buch MH. The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital pharmacist* january 2002: vol 9; 5-10.
- 32-) M. R. Foote, B. J. Nonnecke, M. A. Fowler, B. L. Miller, D. C. Beitz and W. R. Waters Effects of Age and Nutrition on Expression of CD25, CD44, and L-Selectin (CD62L) on T-cells from Neonatal. *American Dairy Science Association*, 2005; 88:2718-2729.
- 33-) Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+ regulaory T cell. *J Leykoc Biol.* 2006 Sep; 80(3):458-70.
- 34-) F. Iannone, V M. Corrigan, G. H. Kingsley and G. S. Panayi. Evidence for the continuous recruitment and activation of T cells into the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 1994. 24: 2706-2713.
- 35-) Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:111-135.

- 36-) Berner B, Wolf G, Hummel KM, Mler GA, Monika A Reuss-Borst. Increased expression of CD40 ligand (CD154) on CD4+ T cells as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:190–195.
- 37-) Sancho D, Gmez M, Viedma F, et al. CD69 downregulates autoimmune reactivity through active transforming growth factor- β production in collagen-induced arthritis. *J Clin Invest.* 2003 September 15; 112(6):872–882.
- 38-) Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Morado IC, Baares AA, Jover JA. The CD69 activation pathway in rheumatoid arthritis synovial fluid T cells. *Arthritis Rheum.* 1996 Aug; 39(8):1277-86.
- 39-) AM Ortiz, A Laffon, I Gonzalez-Alvaro. CD69 expression on lymphocytes and interleukin-15 levels in synovial fluids from different inflammatory arthropathies. *Rheumatol Int.*2002 Mar; 21(5):182-8.
- 40-) Hamuryudan V. Romatoid artrit klinik ve tedavisi.Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu 25 Mayıs 1999, istanbul, s. 9-17.
- 41-) Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):12-17
- 42-) Ggş F. Romatoid Artritte Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş.* İstanbul, 2002;436-449.
- 43-) Korn JH. Romatoid Artrit. Andreoli TE, Carpenter CCJ. *Cecil Essentials of Medicine*, 5th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, Türkçe evirisi 2002:673-677
- 44-) Peter E. Lipsky. Romatoid Artrit. *Harrison İ Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2004:1928-1937.
- 45-) Hamuryudan V. Romatoid Artrit. *Sempozyum Dizisi No: 55, Ocak 2007:69-86.*
- 46-) Pincus T, Callahan Lf. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1994 Aug; 21(8):1385-9.
- 47-) Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp:5.3.1.14,1998.
- 48-) Emery P, Symmons DPM. What is early Rhomatoid arthritis?: defination and diagnosis. *Bailliere’s Clin Rheumatol* 1997; 11:13-26.

- 49-) Ertenli İ (ed). Prospect Tıp Dergisi. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003; 5:3.
- 50-) John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003.
- 51-) Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001:921-1000.
- 52-) Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. Acta Pathol Microbial Scand 1940; 17:122-188.
- 53-) Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987; 13:545-568.
- 54-) Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factor. In: Haris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Elsevier Saunders Company, 1005:301-10.
- 55-) Nowak UM, Newkirk MM. Rheumatoid factors: good or bad for you? Int Arch Allergy İmmunal 2005; 138:180-8.
- 56-) Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. South Med J 2005; 98:704-11
- 57-) Smolen LS: Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In manuel of Biological Markers of Disease. Edited by van Venrooij WJ & Maini RN. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: section C1.1,1-18.
- 58-) Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996; 24(3):525-538.
- 59-) Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. Semin Arthritis Rheum 1994; 23:379-387
- 60-) Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. Rheumatology. IN: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. 3rd ed. Mosby; 2003:199-213.
- 61-) Ballou SP, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation. In: Haris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, eds. Kelley's textbook of Rheumatology, 7th ed. Elsevier Saunders Company, 2005:720-7.

- 62-) Volanakis JE. Acute-phase proteins in Rheumatic Disease. Kopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology. 14th ed. Lipingot Williams & Wilkins; 2001:504-35.
- 63-) Hobbs K. Laboratory evaluation. Rheumatology Secrets. In: Starling G West, ed. 2nd ed. Philadelphia: Hanley-Belfus Inc;2003:52.
- 64-) Robert E. Moore. Immunochemical Methods. Kenneth D. McClatchey. Clinical Laboratory Medicine 2003:213-259.
- 65-) Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in RA? J Rheumatol 2003;31:838-40.
- 66-) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Rial PL, Kuper IH, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. J Rheumatol 1997; 24:20-7.
- 67-) Means RT. Hecpidin and cytokines in anemia. Hematology 2004; 9:357-62.
- 68-) Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med. 2005; 44:1122-6.
- 69-) Quin MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. Rheumatology(Oxford).2005.
- 70-) Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman IE, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. Autoimmun Rev 2005; 4:468-74.
- 71-) Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. Bioessays 2003; 25:1106-18.
- 72-) Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLADRB1* 0401 MHC class II molecule. J Immunol 2003; 171:538-41.
- 73-) Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000; 2:236-43.

- 74-) Hammer J, Gallazzi F. Peptide Binding Specificity of HLA-DR4 Molecules: Correlation with Rheumatoid Arthritis Association. *JEM* Volume 1995; May 181:1847-1855.
- 75-) Knipp M, Vasak M. A Colometric 96-Well Microtiter Plate Assay for Determination of Enzymatically Formed Citrulline Analytical Biochemistry 2000 Nov 15; 286(2):257-64.
- 76-) A. J. W. Zendman. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. Jan 2006; 45(1):20-5.
- 77-) Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis- a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39):S69-76.
- 78-) Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific anti-flaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β -chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166:4177-4184.
- 79-) Baeten D, Peene I, Union A, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium relevance to anti-flaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2255-62.
- 80-) van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709–15.
- 81-) Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes, JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- 82-) Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1927-1940.
- 83-) Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25:417-426.

- 84-) Kasifoglu T, Korkmaz C. Romatoid artrit tanı ve ayırıcı tanısı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):35-40.
- 85-) Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15:49-61.
- 86-) Kuper IH, van Leeuwen MA, van Riel PL, Sluiter WJ, et al. Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease. *J Rheumatol* 1999; 26:268-76.
- 87-) Weissman B N. Imaging techniques in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 42:14-19.
- 88-) P A Ory. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:597–604.
- 89-) More J, Combi B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46. Review
- 90-) Dixey J, Solymossy C, Young A: Early RA study. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis(RA)? AS report on the occurrence, progression and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the early RA study(ERAS). *J Rheumatol supp.* 2004; 69:48-54.
- 91-) Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 382-385
- 92-) Ostergaard M Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 9:91-116.
- 93-) Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31:699-714.
- 94-) Lindegaard H, Vallo J, Horslev-Petersen K, et al. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:770-776.

- 95-) Ostergaard M, Hansen MS, Stoltenberg MB, et al. Magnetic resonance imaging as a marker of inflammation, destruction and prognosis in rheumatoid arthritis wrists. *Ugeskr Laeger* 2000; 162:4145-4149.
- 96-) Ostendorf B, Scherer A, Modder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2094-2102.
- 97-) Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216:569-75
- 98-) Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1.600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1072-82.
- 99-) Soka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol.* 1999; 26:1681-5.
- 100-) Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: What have we learned? *Arthritis Rheum* 2003; 48:21-34. Review
- 101-) Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2000;43:2751-61
- 102-) Simsek İ, Dinc A. Romatoid artritte prognoz ve fonksiyonel değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):25-30.
- 103-) Hochberg MC, Chane RW, Dwosh I, et al. The ACR 1991 revised criteria for the classification of the global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 25,498- 502.
- 104-) van Gestel A, Haagsma C, van Riel P. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-1850.
- 105-) Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44–48.

- 106-) van Gestel AM et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
- 107-) Pinals R, Masi A, Larsen R. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct; 24(10):1308-15
- 108-) Kayaalp S. O. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık*. Ankara 1992:2035-2062.
- 109-) Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman WJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams and Williams, Philadelphia, 2001:665-716.
- 110-) Brooks PM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324:1716-1725.
- 111-) Vane JR. Mechanisms of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 35 suppl 1: 1-3,1996.
- 112-) Kayaalp S. O. Glukokortikoidler. *Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık*. Ankara 1992:2577-2606.
- 113-) Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333:142-146.
- 114-) Da Silva JA, Bijlsma Jw. Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 859-880.
- 115-) Laan RJM, Lansen TL Th A, van Riel PLCM. Glucocorticoids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999;103:137-142.
- 116-) Akkoç N. Romatoid Artritte Steroid Kullanımı. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, Ankara 2002:95-101,
- 117-) Conagan, PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:167-173.
- 118-) Weinblatt ME: Methotrexate. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB,eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 2001:841-852.

- 119-) Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002: 80-87.
- 120-) Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB,eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 2001:853-857.
- 121-) Rynes RI: Antimalarial Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB,eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 2001:859-867.
- 122-) Ryan L, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs. Curr Opin Rheumatol 1999; 11:161-166.
- 123-) Mladejonic V, DomljanZ, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunamide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38:1595.
- 124-) Prakash A, Jarvis B: Leflunamide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs 1999; 58:1137-1164.
- 125-) McCune W, Vallance DK, Lynch JP. Immunosuppressive drug therapy. Curr Opin Rheumatol 1994; 7:262-272.
- 126-) Kayaalp S O: Siklosporin: İmmunomodülatör ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara 1992:1051-1052.
- 127-) Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL. Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1988; 109:863-869.
- 128-) Jarvis B, Faulds D. Etanercept: areview of its use in rheumatoid arthritis. Drugs 1999; 57:945-966.
- 129-) Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. Ann Rheum Dis 2000; 59 Suppl 1:46-49.
- 130-) Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2000; 59:1341-1359.
- 131-) Karaaslan Y. Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002:88-94.
- 132-) Herold M, Boeser V, Russe E, & Klotz W. Anti-CCP: History and its usefulness. Clinical & Developmental Immunology June 2005; 12(2):131–135.

- 133-) Lee DM and Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:870-874.
- 134-) Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P and Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: Comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41:809-814.
- 135-) Zeng X, Ai M, Gan X, Shi Y, Song Q, Tang F. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumtol* 2003 jul; 30(7):1451-5.
- 136-) Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Maggolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: Analytical performance and clinical correlations. *Clin Chim Acta* 2005 May; 355(1-2):137-44.
- 137-) Forslind K, Ahlman M. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-5.
- 138-) Rönnelid J, Wick MC. Longitudinal analysis of Anti-Citrullinated Protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow-up in early rheumatoid arthritis: Anti-CP status is a stable phenotype that predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; Dec 64(12):1744-9
- 139-) Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Dubois A et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:120-126.
- 140-) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:427-430.
- 141-) Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the Anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:870-874
- 142-) Sghiri R, Bouagina E, Zaglaoui H et al. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2007; 27(12):1125-1130

- 143-) Erre GL, Tocco A, Faedda R, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004; 56 (2):118-123.
- 144-) Avcin T, Cimbaz R, Falcini F, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:608-611.
- 145-) Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, Holers VM. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3776-82.
- 146-) Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: Complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *NZ Med J.* 2004 Oct 8; 117(1203):U1097.
- 147-) Nielen MM, van Schaardenburg. Specific autoantibody precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.
- 148-) Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:677-680.
- 149-) Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005 Jun; 1050:295-303.
- 150-) Dündar T, Evcik D, Çakır T, et al. Relationship between Anti-CCP antibodies and disease activity, radiological damage in patients with rheumatoid arthritis *Romatizma Cilt: 20, Sayı: 2, 2005*
- 151-) Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, Shoenfeld Y. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2005 Sep; 12(3):197-202.

- 152-) De Rycke L, Peene I. Rheumatoid factor and anti citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra articular manifestation. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587-93.
- 153-) Korkmaz C, Us T, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006 Oct; 39(10):961-5
- 154-) Turesson C, Jacobsson L T H, Sturfelt G, Matteson E L, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Anal of rheumatic disease* Jan 2007; 66
- 155-) WF El Bazz, M Abdulhafeez, AF El Ghobarey. Interleukin 10 in rheumatoid arthritis patients; relation to disease activity.
http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/suppl_1/132.pdf.
- 156-) Correa PA, Tobón GJ, Citera G, Cadena J et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: Relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. *Biomedica* 2004 Jun; 24(2):140-52.
- 157-) Toubi E, Kessel A, Mahmudov Z, Hallas K, Rozenbaum M, Rosner I. Increased spontaneous apoptosis of CD4+CD25+ T cells in patients with active rheumatoid arthritis is reduced by infliximab. *Ann N Y Acad Sci* 2005 Jun; 1051:506-14.
- 158-) van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: Differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2004 Sep; 50(9):2775-85.
- 159-) Lacki JK, Korczowska I, Mackiewicz SH. Quantitative changes in peripheral blood lymphocytes in erosive rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Correlation with disease activity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999 Mar-Apr; 9(2):96-100.
- 160-) Petrov AV. Effects of immunosuppressive therapy on cellular immunity status in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Lik Sprava* 2004 Apr-May; (3-4):28-34.

161-) Chen LN, Wang CH, Zhu P, Fan CM, Wang YH, Li XY. The changes of CD4(+) CD25(high) regulatory T cells in the course of rheumatoid arthritis and their significances. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2007 Apr; 23(4):331-4.

10. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	:	American Colege of Rheumatology (Amerikan Romatizma Derneği)
AFA	:	Anti-Filagrin Antikor
AKA	:	Anti-Keratin Antikor
Anti-CCP	:	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti Siklik Sitrülinlenmiş Protein)
ARA	:	(American Rheumatism Association (Amerikan Romatizma Birliği)
CD	:	Cluster Designation
CRP	:	C-Reaktif Protein
DAS 28	:	Disease Activity Score
DMARD	:	Disease modifying anti rheumatısmal drug (Hastalık seyrini değiştiren anti romatizmal ilaç)
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF	:	Ailevi Akdeniz Ateşi
G.S.D.S	:	Genant-Sharp radyolojik eklem aralığı daralma skoru
G.S.E.S	:	Genant-Sharp radyolojik eklem erezyon skoru
GM-CSF	:	Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HAQ	:	Health Assessment Questionnaire (Sağlık değerlendirme anketi)
HLA	:	İnsan Lökosit Antijeni
HSCRIP	:	Yüksek sensitif C-Reaktif Protein
HSV	:	Herpes Simpleks Virüs
ICAM	:	Hücrelerarası adezyon molekülü
IFN-γ	:	İnterferon Gama
IL	:	İnterlökin
MHC	:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MAKS	:	Maksimum
MİN	:	Minimum
MKF	:	Metakarpofalangial eklem

MR	:	Manyetik Rezonans
MTF	:	Metatarsofalangial eklem
MTX	:	Metotreksat
N	:	Olgu sayısı
NSAİİ	:	Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaç
Ort	:	Ortalama
PAD	:	Peptidilarginin deiminaz
PG	:	Prostaglandin
PİF	:	Proksimal İnterfalangial eklem
RA	:	Romatoid Artrit
RF	:	Romatoid Faktör
S-AA	:	Serum amiloid A
SE	:	Paylaşılan epitop
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SS	:	Standart sapma
Th: T-Helper	:	Yardımcı T hücreleri
TME	:	Temporamandibuler eklem
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
USG	:	Ultrasonografi
VAS	:	Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)
VCAM	:	Vasküler hücre adezyon molekülü

11. ŐEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Őekiller		Sayfa No
Şekil 1	(IgG, IgM Romatoid Faktör, IgG ve IgM kompleksi)	27
Şekil 2	(PAD enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda petidil arjininden peptidil sitrölinin oluşması)	31
Şekil 3	(Sitrölinlenmiş antijenlere karşı gelişen anti-CCP antikorlarının ve PAD enzimin RA patogenezindeki rolü)	32
Şekil 4	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda öğrenim durumu)	53
Şekil 5	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda ailede romatizmal hastalık varlığının karşılaştırılması)	53
Şekil 6	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF düzeylerinin karşılaştırılması)	54
Şekil 7	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF pozitif-negatifliğinin karşılaştırılması)	55
Şekil 8	(Hasta ve kontrol grubunda ESH düzeylerinin karşılaştırılması)	56
Şekil 9	(Hasta ve kontrol grubunda ESH düzeylerinin karşılaştırılması)	56
Şekil 10	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda Anti-CCP düzeylerinin karşılaştırılması)	58
Şekil 11	(Hasta ve kontrol grubunun anti-CCP düzeylerine göre dağılımlarının karşılaştırılması)	58
Şekil 12	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda IL6 düzeylerinin karşılaştırılması)	60
Şekil 13	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda IL10 düzeylerinin karşılaştırılması)	60
Şekil 14	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması)	61
Şekil 15	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda CD19 düzeylerinin	62

	karşılaştırılması)	
Şekil 16	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda CD25 düzeylerinin karşılaştırılması)	63
Şekil 17	(Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin tanı süresi ile ilişkisi)	65
Şekil 18	(Anti-CCP düzeylerinin radyolojik eklem aralığı daralma skoru ile ilişkisi)	66
Şekil 19	(Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin RF düzeyleri ile ilişkisi)	67

12. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No
Tablo 1	(Romatoid Artrit'te Kullanılan Genel Radyografik Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması)	35-36
Tablo 2	(ARA'nın fonksiyonel sınıflama kriterleri)	40
Tablo 3	(Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması)	51
Tablo 4	(Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikler)	52
Tablo 5	(Hasta ve kontrol grubundaki olgularda RF düzeyleri)	54
Tablo 6	(Hasta ve kontrol grubunun RF pozitifliği-negatifliği)	54
Tablo 7	(Hasta ve kontrol grubunda ESH ve CRP düzeyleri)	55
Tablo 8	(Hasta ve kontrol grubunda Hgb, WBC ve Plt düzeyleri)	57
Tablo 9	(Hasta ve kontrol grubunda Anti-CCP düzeyleri)	57
Tablo 10	(Hasta ve kontrol grubunun anti-CCP düzeylerine göre dağılımları)	57
Tablo 11	(Hasta ve kontrol grubunda TNF- α ve IL düzeyleri)	59
Tablo 12	(Hasta ve kontrol grubunda IL10 düzeyleri)	59
Tablo 13	(Hasta ve kontrol grubunda lenfosit yüzey belirteçlerinin düzeyleri)	61-62
Tablo 14	(RF negatif-pozitif hastalarda radyolojik skorlar, hemogram, ESH, CRP ve anti-CCP düzeyleri)	64
Tablo 15	(Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin yaş, hastalık süresi, tanı süresi ve tanıda gecikme süresi ile ilişkisi)	64
Tablo 16	(Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile VAS, hastanın global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi, DAS28 ve HAQ düzeylerinin ilişkisi)	65
Tablo 17	(Hasta grubunda Anti-CCP düzeyleri ile radyolojik skorların ilişkisi)	66
Tablo 18	(Anti-CCP düzeylerinin ESH, CRP, RF ve hemogram)	66-67

	düzeyleri ile ilişkisi)	
Tablo 19	(Anti-CCP düzeylerinin IL2, IL6, IL8 ve TNF- α düzeyleri ile ilişkisi)	67
Tablo 20	(Anti-CCP düzeylerinin IL10 düzeyleri ile ilişkisi)	68
Tablo 21	(Anti-CCP düzeyleri ile lenfosit yüzey belirteç düzeyleri arasındaki ilişki)	68
Tablo 22	Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin sosyo-demografik özellikler, hastalığın başlangıç şekli, hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısı, kullanılan ilaç, deformite varlığı ve extra artiküler tutulum ile ilişkisi	68-69