

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı

**ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA SERUM  
NEOPTERİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. RUKİYE TAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. SERPİL SAVAŞ**

“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM  
BİRİMİ TARAFINDAN 993 PROJE NO'SU İLE DESTEKLENMİŞTİR”

**ISPARTA-2006**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR .....	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT .....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez .....	6
2.1.4. Klinik .....	9
2.1.4.1. Eklem Tutulumu.....	10
2.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum.....	11
2.1.5. Laboratuvar Bulguları .....	14
2.1.6. Radyolojik Bulgular .....	16
2.1.7. Tanı .....	17
2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz .....	17
2.1.9. Romatoid Artrit’te Hastalık Aktivitesinin Saptanması .....	18
2.1.10. Tedavi.....	20
2.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi .....	21
2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi .....	22
2.1.10.3. Cerrahi Tedavi.....	27
2.2. NEOPTERİN .....	28
2.2.1. Tarihçe .....	28
2.2.2. Kimyasal Yapısı .....	28
2.2.3. Neopterin Sentezi ve Metabolizması .....	28
2.2.4. Neopterin Fiziyojik Rolü .....	29
2.2.5. Neopterin Klinik Anlamlılığı.....	30
2.2.6. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçme Yöntemleri.....	30
2.2.7. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar .....	31
2.2.8. Neopterin ve RA .....	31
2.2.9. Neopterin ve Diğer Hastalıklar .....	32
3. MATERYAL VE METOD .....	34
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması .....	34
3.2. Hastalık Aktivitesinin Saptanması .....	34
3.3. Serum Örneklerinin Alınması .....	35
3.4. Serum Neopterin Ölçümü .....	35
3.5. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA .....	39
SONUÇLAR .....	46
ÖZET .....	47
SUMMARY .....	48
KAYNAKLAR .....	49

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı ilk tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah CİNDAS'a, onun Anabilim Dalımızdan ayrılmasından sonra tez danışmanlığımı devralan ve uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkı ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Serpil SAVAŞ'a, yetişmemde büyük katkıları olan diğer öğretim görevlisi hocalarım Doç. Dr. Selami AKKUŞ ve Yrd. Doç. Dr. Feray SOYUPEK'e, eğitim boyunca hep destek olup yardımını esirgemeyen Dr. Mahmut YENER'e, biyokimyasal analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Recep SÜTÇÜ'ye ve Dr. Aynur KILBAŞ'a, istatistiksel analizinin yapılmasında özveri ile yardımcı olan Dr. Ertan UZUN'a, tezimi hazırlarken desteklerini esirgemeyen Fizyoterapist arkadaşlarım Ayşe ÇETİN, İncilay ÜLGEN ve Aysel TOPÇUOĞLU, İsmail AKDERE ve hastane personeli Ayşe ÇELİK'e, kanların alınmasında yardımcı olan hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan eşim Hasan, oğullarım Miraç, Sıraç'a doğmasını dört gözle beklediğim minik kızıma ve anneme, babama sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

**Dr. Rukiye TAK**  
ISPARTA/2006

## KISALTMALAR

Romatoid Artrit	RA
Human Lökosit Antigen	HLA
İnterlökin	IL 1
İnterferon-gama	IFN- $\gamma$
Major Histocompatibility Complex	MHC
Epstein Barr virüs	EBV
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	ESH
C Reaktif Protein	CRP
Romatoid Faktör	RF
Amerikan romatizma cemiyeti	ARA
European League Against Rheumatism	EULAR
Hastalık aktivite indeksi	DAS
Isı şok proteini	IŞP
IL-1 reseptör antagonisti	IL-1 Ra
Magnetic Rezonans İnceleme	MRI
Temel Etkili Anti Romatizmal İlaç	DMARD
Health Assessment Questionnaire	HAQ
Methotreksat	MTX
Guanozin trifosfat	GTP
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi	HPLC
Enzyme-linked immunosorbent assay	ELISA
Radioimmunassay	RIA
İmmünglobulin	Ig
Hassas eklem sayısı	HES
Şiş eklem sayısı	ŞES
Metakarpofalangial	MKF
Distal interfalangial	DIF
Proksimal interfalangial	PIF
İnterfalangial	IF
Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü	PDGF
Fibroblast Büyüme Faktörü	FGF
Tümör Nekrozis Faktör Alfa	TNF- $\alpha$
Granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör	GM-CSF
Tümör büyüme faktörü	TGF
Antinükleer antikor	ANA
Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar	ANCA
Anti siklik sitrünile peptid	Anti-CCP
Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Diseases	CSSRD
Arthritis Impact Measurement Scale	AIMS
Mc Master-Toronto arthritis patients preference disability questionnaire	MACTAR
Vizüel Analog Skala	VAS
Nonsteroid Analjezik Antiinflamatuvar İlaçlar	NSAAI
Siklooksijenaz-2	COX-2

Hidroksiklorokin	HCQ
Sülfasalazin	SSZ
Dihidroneopterin trifosfat	NH2TP
Tetrahidrobiopterin	BH4
Sitomegalo virüs	CMV
Human immun deficiency virus	HIV
Genel sağlık değerlendirilmesi	GSD
Natural Killer	NK
İnterlökin-2 reseptörü	IL-2 R
Polimiyozit/Dermatomyozit	PM/DM
Tümör nekrozis faktör reseptör	TNF-R
Sistemik Lupus Eritematozus	SLE

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), immün kaynaklı kronik inflamasyon ile karakterize değişken klinik seyir gösterebilen, oluşumunda genetik yatkınlığın önemli yeri olduğuna inanılan bir hastalıktır. Hastalıkta temel etkilenen bölge eklemlerin sinovyal hattı, bursa ve tendon kılıflarıdır. Sinovit neticesinde eklem kıkırdağında ve kıkırdağa komşu kemik dokusunda erozyon meydana gelir ve sonuçta eklem hasarı oluşur. Hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir (1,2).

Günümüzde RA'in mikroorganizma kökenli antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı düşünülmektedir. Antijen sunucu hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınmakta ve oluşan bu kompleks T hücrelerini uyararak sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikör yapımı gibi çeşitli efektör yanıtların başlamasını sağlamaktadır. Monosit-makrofaj kökenli sitokinler de romatoid sinovyum ve sıvıda bol miktarda bulunurlar. Bunlar arasında en önemlileri IL'ler ve TNF- $\alpha$ 'dır (2).

Neopterin ve türevleri monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden INF- $\gamma$ 'nın stimülasyonu sonucu üretilir. Neopterin konsantrasyonları hücrel immünitinin aktivasyonu ve endojen INF- $\gamma$  salınımına sekonder olarak kan veya idrarda ölçülebilir (3,4). Birçok klinik çalışma neopterinin in vivo T lenfosit aktivasyonu, INF- $\gamma$  üretimi ve monosit/makrofaj aktivasyonunun erken, spesifik ve sensitif bir göstergesi olduğunu doğrulamıştır (4,5,6). Yapılan çalışmalarda T lenfositlerinin aktive olduğu infeksiyon hastalıkları, maligniteler ve otoimmün hastalıklarda, allograft rejeksiyonlarında, kardiyak ve renal yetmezlikte, koroner arter hastalığında ve myokard infarktüsünde neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında arttığı ve bu artışın hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmanın amacı kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritte hastalık aktivitesi ile serum neopterin seviyeleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ROMATOİD ARTRİT

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

RA, özellikle diartrodiyal eklemleri tutan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterize, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformiteler ve özürülük geliştirebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1,2,7). Sıklıkla klinik dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabilite ve hatta erken ölümle sonuçlanabilir (7).

Hastalık kısa sürede destrüktif hale geldiği için erkenden tedavi uygulanmalıdır. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte RA tedavisinde amaç normal, fonksiyonel, bağımsız bir yaşamın sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur (8).

RA, dünya üzerinde genel nüfusun yaklaşık % 0,5-1'ini etkiler (1,2). Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür, ancak ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. RA insidansı 70. dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır (2,8). Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (9). Zor ve uzun zaman alması nedeniyle sınırlı sayıda yapılan insidans çalışmalarında yıllık insidansın yaklaşık 1000 kişi başına 0.2-0.4 arasında değiştiği bildirilmiştir (8).

Aynı ailede birkaç bireyin tutulması veya monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla birliktelik görülmesi genetik epidemiyolojik çalışmalara yol açmıştır. Amerika, Kanada, İngiltere ve İskandinav ülkelerindeki çalışmalarda Klas II HLA-DR4 ile RA arasında ilişki gözlenmiştir. Beyaz ırkta DR4'ün DW14 alt tipi ile güçlü birliktelik vardır. Hindistan ve İsrail yahudilerinde ise daha çok DR1 ile ilişki bulunmuştur (8). Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülür (7). Monozigot ikizlerde %12-15, dizigot ikizlerde %2-5 görülme riski vardır (7,8).

### 2.1.2. Etiyoloji

RA'in etiyojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etyoloji sözkonusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, infeksiyonlar, travma ve stresin etyolojik rolleri araştırılmaktadır (1,2).

**Genetik:** Bazı otoimmün hastalıklarda genetik yapının rolü açık bir şekilde ortaya konmuştur. RA'te genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50 kadarından HLA bölgesi sorumludur. Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (8,10).

MHC büyük bir kromozomal bölgedir. İmmünite ile ilişkili fenomende yeralan çok sayıda geni içerir. İnsanlarda MHC, HLA olarak isimlendirilir ve 6. kromozomdaki genler ile kodlanır. Sınıf- I ve sınıf- II olmak üzere iki sınıf hücre yüzeyi HLA molekülü tanımlanmıştır. İnsandaki sınıf- II molekülleri DP, DQ ve DR olarak tanımlanır (2,11).

HLA sınıf-I molekülleri vücutta birçok hücrede bulunur ve özellikle endojen antijenlerin CD8+ T lenfositlerce tanınmasında rol oynarlar. Sınıf II molekülleri ise sadece dentritik hücre, makrofaj, B lenfositler ve aktif T hücrelerinde bulunur. Sınıf I ve II birbirine benzese de sınıf II antijen bağlamada daha az seçicidir ve buna bağlanan antijenler daha büyüktür. Teorik olarak antijenlerin bağlanması ve tanınmasında normal mekanizmaların bozulması otoimmüniteye neden olmaktadır (11).

RA ile HLA-DR4 arasındaki ilişki, bu bölgede tanımlanmış en güçlü ilişkidir. Moleküler yöntemlerle RA ile ilişkili bulunan farklı HLA-DR allellerinin belirlenebilmesi sayesinde farklı HLA-DR4 allellerinin  $\beta$  zincirinin 3. çok değişken bölgesinde, 70-74. pozisyonlarında bulunan aminoasitlerin ortak bir dizini paylaştığı görülmüştür. Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölgenin, RA'te genetik yatkınlığa neden olabileceği düşünülmektedir (1,11).

HLA-DR4'ün RA'e katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir. Homozigot olarak DR4 allelerini taşımak ağır hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle



DR1 0401/0404 allellerini heterozigot olarak taşıyanlarda hastalığın ağır seyretme riskinin en yüksek olduğu gösterilmiştir (1,11).

**Cinsiyet ve Hormonlar:** RA kadınlarda baskın olan pek çok kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekte, fakat bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1).

Hamilelikte hastalık seyrindeki değişiklikler nedeniyle seks hormonlarının üzerinde durulmuştur. RA'da gebeliğin etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Genellikle RA'li hamile hastaların %75'inden fazlası iyileşme ve remisyona gösterir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90'ında olay tekrar alevlenmektedir (1,8,12). Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir (13).

Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlerine) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Östrojenler T lenfositlerin antijen stimülasyonu etkilerini baskılar. Aynı şekilde T hücre süpresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre süpresör aktiviteyi artırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren mitojeni inhibe eder (14).

RA'li hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. Nörolojik sistemdeki nöropeptitler immün cevap ve hormonal homeostazi etkiler. RA'li hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (15).

**Enfeksiyonlar:** Bugüne kadar RA etiolojisinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri, virus ya da spiroketler poliartrit oluşturabilirler. Bazı hastalarda sinovyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak benzer mikroorganizmalar nonromatoid dokuda da saptanmıştır. Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiolojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıtlar elde

edilememiştir. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (1,16).

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen virüsler arasında ise; HTLV Tip I, diğer retrovirüsler, EBV, Hepatit B virüsü, Rubella virüsü, Parvovirüs B19 sayılabilir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etiyopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamıştır (1,2,16).

RA'li hastalarda EBV ile enfekte B hücre sayılarında artış ve anti-EBV antikorlarının daha yüksek seviyeleri gösterilmiştir. EBV'ü düşündüren ilave veriler; HLA-DR4 ile EBV'üne ait glikoprotein 110 arasındaki moleküler benzerlik olmasıdır. RA'li hastalarda EBV'üne karşı immünregulatuvar bir defektin tetikleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir (1,2,17).

Özet olarak bir veya daha fazla viral enfeksiyonun genetik açıdan hassas hastada tetikleyici bir ajan olarak hizmet edebileceği şeklindeki hipotez akla yakın görünmektedir (1).

**IŞP:** Bu proteinler tüm hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Bakteriyel IŞP ile insan IŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler vardır ve bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin IŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmiştir (1).

**RF:** Ig G molekülünün Fc fragmanına karşı oluşan genelde Ig M tipinde antikorlardır. Standart laboratuvar testlerinde sağlıklı bireylerde serumda %5-10 oranında pozitif saptanabilir. RF başlangıç döneminde hastaların %70'inde pozitifdir. Spesifitesi düşüktür. Başlangıçtan itibaren varolan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyir göstergesidir. RF'ler antijen-antikor kompleksini dolaşımdan veya diğer sıvılardan temizleyerek konak defansında rol alırlar. Buna zıt olarak ise kompleman ve inflamatuvar hücre aktivasyonunu artırabildikleri de tesbit edilmiştir. Yani RF sinovitin artmasına neden olur. Ancak etiyolojide primer rolü olduğunu söylemek zordur. Romatoid faktörü kodlayan genler hakkında araştırmalar yapılmaktadır ve bu genlerin MHC'ye ilaveten RA'e yakınlığı artırdığı düşünülmektedir (1,18).

### 2.1.3. Patogenez

Günümüzde RA patogenezini iki ana hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar T hücre hipotezi ve makrofaj fibroblast hipotezidir. Her iki hipotezde de RA, CD4+ T hücrelerine bilinmeyen bir antijenin sunulmasıyla başlar. Bu antijen uyarısını izleyerek, sinovyal CD4+ T hücreleri aktive olur ve sitokin salgılar. Bu da diğer T hücrelerine yayılır, makrofajları ve fibroblastları aktive eder, eklem içine lökosit göçünü artırır. Bu başlangıç fazından sonra makrofaj fibroblast hipotezine göre sinovitin makrofaj ve sinovyal fibroblastları içeren otokrin ve parakrin yollar ile devam ettirildiğini, T hücrelerine gerek olmadığını savunur. T hücre hipotezi ise sinovitin kronik evrede bile T hücrelerine gereksinimi olduğunu, makrofaj ve fibroblastların ise özellikle eklem erozyonunda rolleri bulunduğunu öne sürmektedir (19,20).

Hastalığın başlamasında T hücrelerinin primer rol oynadığı genel kabul görünürken, sürdürülmesindeki görüşler çelişkilidir. Bazıları kronikleşmeden T hücrelerini sorumlu tutarken bazıları da daha çok monosit-makrofaj serisi hücrelerin rol aldığını savunmaktadır. Gerçekten de sinovyal sıvı ve dokuda makrofajlardan salınan IL-1, TNF, PDGF, FGF gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken, T lenfosit kaynaklı sitokinler olan IL-2, IL-3, INF- $\gamma$  düşük miktarlarda saptanabilir. Bu nedenle romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Buna karşın hem makrofajlar hem de T lenfositlerin rolü olduğunu ancak makrofaj aktivasyonu sonucu oluşan ürünlerin T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve o nedenle T lenfosit kaynaklı sitokinlerin düşük bulunduğunu belirten yayınlar da vardır (2).

RA’te esas rol oynayan sitokinler IL-1 ve TNF- $\alpha$ ’dır. Bunlar sinoviyal sıvıdaki makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve nötrofiller tarafından oluşturulurlar. İnsan çalışmalarının sonuçları IL-1 $\beta$ ’nin TNF- $\alpha$ ’ya göre RA’te daha fazla eklem hasarına neden olduğunu göstermektedir. IL-1 $\beta$  plazma düzeylerinin hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. IL-1 düzeyleri sinovyal sıvıda eklem erozyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazladır. Eklem hasarı ile IL-1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sonuçları IL-1 üretiminin proliferatif romatoid sinoviyum ile oluşturulan kıkırdak yıkımının patogenezinde etkili

olduğunu göstermektedir. IL-1 etkileri, IL-1 Ra ile kısmen düzenlenir. IL-1 Ra doku makrofajları ile oluşturulan doğal bir inhibitördür. RA'li hastaların serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde TNF- $\alpha$ 'nın arttığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  düzeyleri eklem enflamasyonu göstergeleri ile korelasyon göstermektedir. TNF- $\alpha$  hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak biyolojik etkileri gösterir. TNF- $\alpha$  düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmişken aynı ilişki eklem hasarı ile gösterilememiştir (21).

Kıkırdak hasarı ve ilerleyen eklem hasarı aktive fibroblast benzeri sinoviosit, doku makrofaj ve kondrositler tarafından salgılanan metalloproteinazlar ve serin proteazları içeren doku yıkımında etkili enzimler ile oluşturulur. Hücre aktivasyonu sinovyal makrofaj ile salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve Granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinler oluşturulur (20).

RA'te progresif eklem hasarı sinovyal dokudaki makrofaj yoğunluğu ile bağlantılı olup, sitokinlerde bu sürece katkıda bulunurlar. Sitokinler anjiogenezi uyarırlar, vasküler endotelial hücre adhezyonunu, mononükleer hücre göçünü arttırlar. Kıkırdak invazyonu özellikle IL-1  $\beta$  ve IL-8 ile artarken IL-1 Ra kollagenaz inhibitörleri ile engellenir. Kıkırdak parçalanmasında ise sinoviyal fibroblastlarıyla kıkırdak matriksi teması ile birlikte IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gerekir (20).

RA'teki sitokin profilini özetleyecek olursak;

1. T hücre kaynaklılar: INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10.
2. Makrofaj-Tip A sinoviosit kaynaklı: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, TGF- $\beta$ .
3. Fibroblast-Tip B sinoviosit kaynaklı: IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$

Sitokinlerin işlevlerini özetleyecek olursak:

İnflamasyonu artıranlar; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , GM-CSF. İnflamasyonu azaltanlar ise; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- $\beta$ , çözünür TNF reseptörü, çözünür IL-2 reseptörü olup, bu ayırım RA'te yeni geliştirilen sitokin tedavilerinin temelini oluşturur (1).

Eklem inflamasyonunu uyaran antijenlerin doğası hala tam olarak bilinmemektedir. Virus ve bakteri gibi eksojen antijenler uzun süredir sinovyal dokuda araştırılmaktadır. Spliceosomelar, fillaggrin calpastatin, tip-II kollajenler veya diğer endojen peptidler gibi otoantijenlerin olası rolü hakkında veriler mevcuttur. Hastalığı başlatmaktan sorumlu olan antijen sinovyal membranda dentritik hücreler, makrofajlar veya bazen fibroblastlar ile endotelial hücreler gibi antijen takdim edici hücreler tarafından işleme sokulur (19).

Özetle RA 'te;

1. Bugün için tam bilinmeyen başlatıcı etkenin eklem ulaştığı ve inflamatuvar cevabı başlattığı ileri sürülmektedir.
2. Küçük kan damarları etkilenir ve perikapiller bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu başlar.
3. Makrofaj patojeni olarak lenfositlere sunar.
4. Lokal antikor üretimi başlar.
5. Antijen ve antikor sinovyal sıvıda, sinovyal dokuda ve kıkırdakta etkileşir.
6. Ekstravasküler immünkompleks hastalığı ortaya çıkar.
7. Bu kompleksler kompleman sistemini aktive eder.
8. Bunlardan C3a ve C5a vasküler permeabiliteyi artırıp serum proteinleri ve hücrel elemanların eksudasyonuna neden olur.
9. Polimorf nüveli lökositler, kıkırdağa yakın bir pozisyonda veya sinovyal sıvıda serbest olarak bulunurlar ve IgG ve C3b yüzey reseptörleri ile immün kompleksleri fagosite ederler. Bu fagositoz sonucu kıkırdak matriksi, kollajen ve elastik dokuları yıkma özelliğine sahip lizozomal proteazlar salınır ve diğer biyolojik aktif mediatörlerin salınımına yol açar (2).

RA eklem dışında iki farklı patoloji ile kendini gösterir. İlki nodül veya granüloma oluşumu, diğeri ise vaskülitir. Romatoid nodüller üç farklı zon içerirler. İç kısımda fibrinoid nekroz, çevresinde fibroblastlar, dış kısımda da kronik iltihabi

hücreler, lenfosit ve plazma hücreleri bulunur. RA'de üç tip vasküler lezyon tanımlanmıştır. Bunlardan endarteritis obliterans, tırnak ve parmak infarktlarından sorumludur. Lökositoklastik vaskülit, palpabl purpuraya yol açar. Poliarteritis nodozaya benzeyen nekrotizan vaskülit ise malign RA olarak bilinen nadir ancak ciddi bir durumdur ve sinir sistemi, barsak ve diğer ana organlarda bile infarkt olabilir (22).

#### **2.1.4. Klinik**

RA'in en tipik başlangıç şekli sinsi ağrı ile birlikte, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişliktir (23,24). Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. %10 hasta grubunda ise aylar hatta yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir. Çoğu hastada hastalığın ilk bulguları halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi genel sistemik bulgulardır. Myalji, sabah tutukluğu, depresyon ile giden prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir (23).

RA hastalığının klinik aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır (24).

**Erken hastalık:** Bu dönem henüz eklem hasarına bağlı klinik bulguların olmadığı ya da radyolojik olarak kemik erozyonlarının ve kartilaj kaybının olmadığı evredir. Erken evrede inflamasyon yoğundur. Kemik erozyonu oluşum hızı fazladır. Remisyon daha çok oluşur.

**İlerleyici hastalık:** Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak kemik erozyonları vardır. Progresif tablo yavaş ya da hızlı ilerler. Ancak her iki durumda da sonuç destrüktif, sakatlık gelişen tablodur.

**Geç hastalık:** Kesin eklem hasarının olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evredir. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır.

### 2.1.4.1. Eklem Tutulumu

**1- El ve El Bilek:** RA’te el bilek, MKF ve PİF eklemler etkilenirken, DİF eklemler genellikle korunur. MKF’de subluksasyon ve ulnar deviasyon, el bilekte radyal deviasyon olur. Tipik olarak kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri gelişebilir (7,24).

En sık bulgu el bilek eklemının ekstansiyon, parmakların fleksiyon yönünde kısıtlanmasıdır. Karpal tünel içinde median sinirin sıkışması ilk ortaya çıkan bulgulardandır ve uzun süreli kompresyon sonrası tenar bölgede kas atrofisi oluşabilir. MKF, PİF eklemlerde sınırlı şişlik görülebilirse de hastalığın erken evrelerinde elin tamamında görülen şişlik ‘boksör eldiveni’ görünümü oluşturabilir (24).

**2- Dirsek:** Dirsekte ekstansiyon kısıtlaması en erken bulgudur. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interossöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler (24).

**3- Omuz:** Omuz tutulumu ilerleyici ve geç hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Sinovit, humerus başı ve glenoidal fossa’da erozyon ve hasara yol açar. Sinovite ilaveten çevre dokularda inflamatuvar lezyonlar görülür (bursit, tendinit). Ayrıca bursada rüptürde izlenebilir. Rotator kafta zayıflık ve yırtıklar sonucu superior subluksasyon gelişebilir (7,24).

**4- Ayak:** Bu eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve %10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir. Ayak çevresinde yaygın gode bırakan ödem görülebilir. Arka ayakta subtalar ve talonavikular eklemlerde gelişen sinovit nedeni ile ağrı, katılık, subtalar dislokasyon görülebilir. Ayrıca subaşiller bursit ve retrokalkaneal bursit de görülebilir ve bunlar romatoid nodüllerle birlikte olabilir (24,25).

Hallus valgus deformitesi sıktır. Hallus varus deformitesi de görülür. Ayak ağrısı oluşturan bir diğer neden de tarsal tünel sendromudur. Ayak deformitesi sonucu ağrıyı yoğunlaştıran nasırlaşmalar ve cilt ülserleri de gelişebilir (7,25).

**5- Ayak Bilek:** Tibial-talar eklem subtalar ve midtarsal eklemlere göre daha az tutulur. İnatçı sinovit kıkırdak kaybına ve kemik-kemik teması sonucu irritasyona

neden olur. İlerleyen erozyonlara rağmen eklem stabil olarak kaldığından ayak bileği tutulumu çok fazla fonksiyon kaybına yol açmaz (24).

**6- Diz:** Şişlik ve effüzyon vardır. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Diz ekleminde effüzyonun artması ile baker kisti oluşabilir. Baker kisti bacağı yayılıp rüptüre olabilir. Uzun süreli diz tutulumunda kıkırdak dokuda kayıp nedeni ile kollateral ve çapraz bağlarda laksite ve valgus deformitesi oluşabilir (25).

**7- Kalça:** Genellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. Direkt palpasyon veya inspeksiyonla kalça tutulumunu tespit etmek zordur. Hareket kısıtlılığı, hareketle veya yük verme ile ağrı, kalça tutulumu olduğunu gösterir. İleri kartilaj destrüksiyonu ve iki taraflı erozyonlar gelişirse osteoporozda eklenerek asetabulum pelvis içine itilir ve asetabuler protrüzyon gelişir (7,24)

**8- Vertebral kolon:** RA’te torasik ve lumbal vertebral tutulum nadirken servikal vertebralar sık tutulur. C1-C2 seviyesi RA’de en sık tutulan boyun bölgesidir. Şiddetli RA bulguları olan hastaların %30’unda atlantoaksiyal sublüksasyon görülebilir. Hareketle artan oksipital ağrı, kas spazmı ve krepitasyon görülür. Odontoid, erozyon sonucu foramen magnum içine geçerek baziler invajinasyona neden olur. Üst servikal korda ve medullaya bası yapabilir. Subaksiyal sublüksasyonlar da spinal korda bası yapabilir. Reflekslerde canlılık, kas tonusunda artış, kuadriparezi, şiddetli ve geçirilemeyen baş ağrıları, ani ölüm RA servikal tutulum komplikasyonlarından (24,25).

Ayrıca temporomandibular eklem, ağız açma ile ağrılı kısıtlılık ve hassasiyet görülen, yaygın tutulan bir eklemdir. Krikoaritenoid eklem tutulumu seste kalınlaşma ile kendini belli eder. Kulak içindeki küçük eklemlerin tutulumu sonucu işitmede azalma görülebilir. Sternoklaviküler ve manubriosternal eklemlerin tutulumu klinikte sık olarak gözden kaçır. Manubriosternal eklemden dislokasyon görülebilir (24,25).

#### 2.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum

RA, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır. Artrit kliniği başlamadan önce yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir (26).



**1- Kaslar:** RA’te kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder kas atrofisine bağlıdır. İzometrik, izokinetik ve aerobik kapasitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimyozit, hidroksiklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi RA’de sekonder kas tutulumunun diğer formlarıdır (25,26).

**2- Kemikler:** Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu eklemde komşu kemikte osteopeni vardır. İnflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle aksiyal ve apendiküler osteopeni görülür (27).

**3- Deri:** RA’te romatoid nodüller gibi deri lezyonları tanımlanmıştır. Bunların sinovitis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle el ve parmak derisinde görülürler. Üzerindeki deride incelmeye ve atrofi görülür. Ayrıca palmar eritem yaygındır, nadir olarak reynaud fenomeni görülür. Tırnak yatağı kapillerlerinde görülen splinter hemorajiler görülebilir. Palpabl purpura daha çok hastalıkta kullanılan ilaç reaksiyonu olarak karşımıza çıkar (25).

**4- Göz:** En sık göz tutulumu hastaların %10-35’nde görülen keratokonjonktivis sikkadır. Semptomların şiddeti artrit ile uyumlu değildir. Episklerit genellikle hastalık aktivitesi ile uyumludur ve nodüler ve diffüz olabilir, kendiliğinden gerileyebilir. Sklerit, episkleritten daha az görülür. Göz tutulumları arasında daha nadir olarak üveit, episkleral nodül, korneada erime ve ülseratif keratit görülebilir. Ayrıca RA’te kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroidlere bağlı glokom ve katarakt, altına bağlı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağlı keratopati ve retinopati gelişebilir. Brown sendromu da nadir olarak görülebilir (25,26).

**5- Solunum sistemi:** Akciğer tutulumu sıktır. Plevra tutulumu yaygın ve genellikle asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında, RA’li hastalarda yaygın olarak plevral tutulum rapor edilmiştir. Plevral effüzyonlar ve plörezi spontan gerileyebilir. Parankimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve seropozitif RA’lilerde ortaya çıkar. Kalıcı effüzyonlar fibrozise yol açar. RA’te pulmoner nodüllerle birlikte pnömokonyozun görülmesi Kaplan Sendromu olarak adlandırılır ve pulmoner nodüller 1 cm’den büyük ve periferik yerleşimlidir. Difüz interstisyel fibrosis, bronşiolitis obliterans, subplevral nodülün rüptüre olması ile bronkopulmoner fistül,

buna bağlı pnömotoraks ve ampiyem görülebilir. Ayrıca diffüz interstisiyel fibrozis ve pulmoner vaskülite bağlı pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. RA tedavisinde kullanılan MTX, D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir (25,26).

**6- Sinir sistemi:** Bası nöropatileri en yaygın görülen nörolojik bozukluklardır. Sinovyal inflamasyonun, hipertrofik dokuların ve subkutan nodüllerin periferik sinire basısı sonucu gelişir. Median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı en sık etkilenir. Diğer bir nörolojik komplikasyon ise atlantoaksiyal ve servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı ağrı ve myelopati görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir (25,26).

**7- Kardiovasküler sistem:** Akut ve kronik inflamatuvar hastalık olan RA'te vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozisin etkileriyle kardiak tutulum ortaya çıkar. En sık kardiak tutulum perikardittir. Semptomatik perikardit nadir olmasına karşın, RA'li hastaların %50'sinde hem otopsi çalışmaları hem de ekokardiografik değerlendirme perikard tutulumunu ortaya koymuştur. Nodüler granülomatöz veya diffüz fibrosis nedeniyle myokardial tutulum gelişebilir. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları, koroner arter tıkanıklığı görülebilir (26,27).

**8- Gastrointestinal sistem:** RA'e özgü bir anormallik yoktur. Vasklite bağlı iskemik komplikasyonlar görülebilir. Kullanılan NSAII'lara bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir (25).

**9- Karaciğer tutulumu:** Aktif RA karaciğer enzimlerinin, özellikle AST ve ALP'nin yükselmesine neden olabilir. Romatoid inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Histolojik olarak nonspesifik periportal mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Yine NSAAI'ların kullanımına bağlı gelişebilen enzim yksekligi ilaç kesilince normale döner, nadiren ciddi karaciğer bozukluğuna neden olurlar (26).

**10- Renal sistem:** RA'te renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. Ayrıca RA'de kullanılan altın tuzları, D-penisilamin ve NSAAI'lar gibi ilaçlara bağlı olarak

membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar sık olarak gelişmektedir (25,26,27).

**11- Hematopoetik sistem:** RA’te görülen aneminin pek çok sebebi vardır. Serum demiri düşüktür, ancak demir eksikliği olmadığından, patoloji demir kullanım bozukluğuna bağlı olduğundan demir bağlama kapasitesi azalmıştır. RA’te anemi şiddeti, hastalık şiddeti ile özellikle periferik artritle doğru orantılıdır. Anemi tipi çoğunlukla normokrom normositerdir. Trombositoz sık görülen bir bulgudur. Bazen ilaç kullanımı ve Felty sendromundaki hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir (25,26).

### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

RA’li hastalarda hastalığın sistemik inflamatuvar doğasını yansıtan çok sayıda laboratuvar testi anormal olabilir. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir ve diğer inflamatuvar hastalıklarda da gözlenir (28).

**Hematolojik bulgular:** Anemi aktif RA’li hastalarda yaygın bir bulgudur. Fakat çoğu hastada hemoglobin düzeyi 10 gr/dl’nin altında değildir. Kemik iliği demir dopaları normal veya azalmış olabilir (28). Serum demiri düşüktür, ancak genel olarak demir bağlama kapasitesinde belirgin yükselme yoktur. Çoğunlukla normositer normokromik anemi vardır. Eritroprotein düzeyi artmıştır ve kemik iliğinin eritroproteine verdiği cevap azalmıştır. Buna rağmen eritroprotein tedavisi ile başarılı sonuçlar aldığı bildirilmiştir. Lökosit sayısı normaldir ancak, aktif RA’li hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Felty sendromu veya ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Eozinofili, RF titreleri yüksek veya şiddetli hastalarda görülebilir (26,28).

**Serolojik ve İmmünolojik Bulgular:** RA’te Ig düzeyleri normal veya artmıştır. Özellikle IgM ve IgA artışı söz konusu olabilir. Kriyoglobulinler, RA’te bazen saptanabilmektedir ve genellikle IgM RF aktivitesi ile ilişkilidir. İmmün kompleksler saptanabilir ve bunlar eklem dışı bulgular ve vaskülit ile uyumludur (28). RF pozitifliği hastalık riskini attırmaktadır. RF pozitifliği sağlıklı kişilerde %5 oranında, 65 yaşın üzerinde %10-20 oranında normalde bulunabilir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılamaz (29). RF, RA’te %70-80 oranında pozitifdir. Romatoid faktör pozitifliği nodüler ve ekstraartiküler manifestasyonların şiddeti ile

koreledir. Kronik, inaktif vakalar, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir hatta negatifleşebilir (30). ANA pozitifliği RA'li olguların %20-30 kadarında saptanabilir (31). ANCA vaskülitin eklendiği klinik durumların tanısı ve tedavinin takibi için önemlidir (23). Ayrıca anti-CCP antikörlerinin RA'te eklem hasarının prognostik belirteci ve erken teşhisinde güçlü serolojik markır olduğu ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Anti-CCP'nin spesifitesi hemen hemen tüm çalışmalarda %90'dan fazla gösterilmişse de duyarlılığı %33-87 arasında değişmektedir (32).

**Akut Faz Reaktanları:** RA'teki akut faz reaksiyonları çeşitli yöntemlerle saptanabilir. En sık kullanılanı ve en ucuz olanı ESH'dır. Anemi, eritrosit yapısındaki bozukluklar ve Ig'ler ESH değerini değiştirebilir. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ESH aktif inflamasyon geriledikten sonrada yüksek seyredebilir. Bu nedenle ESH'ye ek olarak CRP de bakılmalıdır. Klinik olarak aktivite saptanmasa da CRP'nin yüksek seyrettiği vakalarda destrüktif hastalıkla uyum saptanmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde dokuya spesifik akut faz proteini tanımlanmıştır. Kalprotektin ve sitidin deaminazın CRP'ye göre daha iyi bir inflamasyon işareti olabileceği önerilmiştir (23). Yine serum amiloid-A düzeyi de CRP ile görülen değişikliklere paraleldir (28).

**Biyokimyasal Testler:** Serum kolesterol düzeyi tipik olarak azalmıştır. Özellikle HDL ve LDL kolesterol düzeyinde azalma vardır. Trigliserid düzeyi de azalmıştır. Yağ asiti düzeyi normaldir. Albumin düzeyi tipik olarak azalmıştır ve bu akut faz yanıtının bir bulgusu olarak azalmış üretimi yansıtır. Serum karaciğer enzimlerinin yüksekliği genellikle ılımlıdır ve karaciğerde bozukluğu yansıtmayabilir. Yükselmiş serum LDH düzeyi olasılıkla nötrofil orijinlidir. 5-Nükleotidaz ise sinovyumdan kaynaklanabilir (28). Bir istisna olarak hastaların üçte birinde ALP yüksekliği rapor edilmiştir. Biluribin, AST ve ALT düzeyleri başka bir hepatik hastalık olmadıkça normaldir (28).

**Sinovyal Sıvı Analizi:** Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı  $\text{mm}^3$ 'te 5000-50 000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (25). Sinovyal

sıvıda IL-8, lökotrienler ve prostaglandinler gibi çok sayıda kemotaktik faktör de vardır (7).

### **2.1.6. Radyolojik Bulgular**

RA'li hastaların radyolojik değerlendirilmesine konvansiyonel radyografilerle başlanır. Özellikle erken erozif hastalığın belirlenmesinde yüksek rezolüsyonlu grafiler gereklidir. Yumuşak teknikle çekilen grafilerde erozyon gözden kaçabilir. Yeterli değerlendirmeler 2 yönlü grafilerle yapılır. Özellikle ön arka pozisyondaki el grafilerinde metakarp başlarında, proksimal falankslarda erken dönemde erozyonlar görülür. Ayak grafilerinde de benzer bulgular vardır (33).

Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ve birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. Başlangıçta eklem aralığında genişleme vardır. İlerleyen inflamasyon ile geç dönemde eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon, eklemde ankiloz izlenmektedir (7).

Erozyonların erken görülmesi agresif bir hastalığın belirtisidir ve agresif tedavi gerektirir. Çalışmalar hasarın büyük kısmının ilk iki yılda olduğunu göstermiştir. Hastalığın progresyonunu saptamada grafinin tekrarlanması bilgi verir (32,34).

Direkt grafi ile değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir. Her iki metodun tekrarlanabilirliği olduğu da saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda direkt grafiye oranla erozyonun tespit edilmesinde ultrasonografinin daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu teknik inflamatuvar kitle ile sıvıyı birbirinden ayırmamıza yardımcı olur. Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersiz kalınca MRI gibi ileri tetkikler gündeme gelmiştir (33).

MRI ile erken kemik erozyonlarının saptanmasına rağmen, halen küçük eklemlerin değerlendirilmesinde kısıtlı bir role sahiptir (33). Servikal kordun değerlendirilmesinde MRI, diğer yöntemlere üstündür. Kemik sintigrafisinde kullanılabilir. En büyük avantajı minimal radyasyona maruz kalınarak tüm eklemlerdeki inflamasyon gösterilebilir (7).

### 2.1.7. Tanı

Kesinleşmiş bir etiyolojik ajan olmadığı için RA’te tanı koymak oldukça zor bir problemdir. RA tanısı halen klinik olarak konmaktadır. Progresif, kronik bir hastalık olan RA’te erken tanı koymak önemlidir. Tedavi edilmeyen hastalarda kemiklerde erozyonlar, aksiyal iskelet ve ellerdeki kemik yoğunluğunda azalma, fonksiyonel kapasitede azalma görüleceği bilinmektedir. Erken ve güçlü bir tedavi ile inflamasyonun bastırılabilmesi de gösterilmiştir. RA tanısı koymak için bir laboratuvar altın standardı bulunmamaktadır. Romatoid faktörün pozitif olması ve diğer laboratuvar bulguları da RA için özgün değildir. Ayrıca tanıda radyolojik bulgular da önemlidir (35).

Tanıdaki bu zorluklar nedeni ile tanı; klinik ve laboratuvar bulguların varlığı ve yokluğundan oluşan kombinasyonlara dayanılarak oluşturulan tanı kriterlerine göre yapılır. ARA tarafından 1958 yılı kriterleri 1987 yılında revize edilmiştir ve bugün RA tanısında kullanılmaktadır (**Tablo 1**) (36).

**Tablo-1: ARA tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri.**

KRİTERLER	AÇIKLAMA
1. Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği
2. En az 3 eklemden artrit	En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3. El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik.
4. Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit (PIF, MKF, MTF’de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)
5. Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller.
6. RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi.
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA’ye tipik erozyonların gösterilmesi

\* Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 tanesi de en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

### 2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz

RA seyri değişken ve önceden tahmin edilemez. Klinik seyri dalgalanmalar gösterir. %10 vakada ya erken dönemde tam remisyon olur ya da çok az bir medikal destekle orta şiddette devam eder. Bir yıl içinde genellikle remisyona uğrar. Yüzde 10 hastada acımasız ve gürültülü seyrederek. Bunlar çok erken dönemde tekerlekli

iskemle ya da yatağa bağımlı hale gelebilirler. Bu iki grup arasında kalan hastalarda ise yıllar içinde değişik derecelerde eklem hasarı olmasına rağmen, fonksiyonel olarak işlerine devam edebilirler.

RA’te kötü prognoz göstergeleri şunlardır (29):

1. 20’den fazla eklemde inatçı inflamasyon
2. RF pozitifliği
3. Romatoid nodüllerin varlığı
4. Ayak klemelerinin tutulması
5. Eklem erozyonlarının olması
6. Diz,dirsek,omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
7. Şiş eklem sayısının çokluğu
8. Ekstraartiküler tutulum varlığı
9. Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
10. HLA DR4 varlığı
11. ESH ve CRP yüksekliği
12. Anemi
13. Başlangıçta yaşlı olmak

### **2.1.9. Romatoid Artrit’te Hastalık Aktivitesinin Saptanması**

RA’te hastalık aktivitesinin saptanması, hastayı takip ve ilaçlara cevabı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

**Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:** Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir. 0: hassasiyet yok, 1: hassas, 2: hassas ve dokunmada yakınıyor, 3: hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor şeklinde skorlanır (37). Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, 68 eklem

değerlendirildiği CSSRD tarafından önerilen skala, Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (38,39,40). Fuchs ve arkadaşlarının tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir (41).

RA'de aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tesbiti de kullanılabilir. Steinbrocker'ın 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (42). Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir (**Tablo2**) (43).

### **Tablo-2: ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi**

---

**Evre 1:** Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)

**Evre 2:** Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz.

**Evre 3:** Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz.

**Evre 4:** Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

---

Hastaların genel sağlık durumunun tayininde HAQ, AIMS, MACTAR kullanılabilir. Ancak bunlar eklem mekaniği ve diğer noninflamatuvar durumlardan etkilenirler (44).

**Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:** Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markırın aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (45-47).

**Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:** Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular



gerilemez. Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (42). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (48,49,50).

**Genel indeksler:** Hastalık aktivitesini ölçebilecek basit ve tek bir metod olmadığından klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında Lansbury (38), DAS sayılabilir (51). Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ARA tarafından hastalık aktivitesi tayin kriterleri önerilmiştir (**Tablo3**) (52,53).

**Tablo-3: ARA RA hastalık aktivitesi kriterleri**

---

<b>1. Hassas eklem sayısı:</b> 68 eklem değerlendirilir (2 temporomandibüler, 2 akromiyoklaviküler, 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 10 MKF, 2 başparmak IP, 8 PIF, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bilek, 8 ayak parmak PIF)
<b>2. Şiş eklem sayısı:</b> Kalça eklemleri hariç
<b>3. Hastanın ağrısı değerlendirmesi:</b> VAS ile
<b>4. Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi:</b> AIMS ve VAS ile
<b>5. Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirmesi:</b> VAS ile
<b>6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirmesi:</b> AIMS, HAQ, MACTAR
<b>7. Akut faz reaktanı değeri:</b> ESH veya CRP değeri

---

### **2.1.10. Tedavi**

Sinovyal inflamasyon ve lokal doku yıkımıyla karakterize olan bu hastalık, genellikle el ve ayağın küçük eklemlerini simetrik olarak tutmakla beraber, başka organ tutuluşları da yapabilir. Bu nedenle RA tedavisi birçok komponenti içerir. Tedavi planı hastalığın başlangıcına, yerleşim yerine ve evrelerine göre yapılmalıdır (12).

RA'in klinik seyri oldukça değişkendir. Hastaların küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki ilk 2 yıl içinde remisyona giderler. Çoğu hastada maksimum medikal tedaviye rağmen ilerleyici seyir gösterir. RA'in patogenezi tam olarak açıklanamadığından tedavide kronik inflamasyonun engellenmesi amaçlanmaktadır. Bunun için birçok ilaç, çoğunlukla da kombine ilaç kullanılmaktadır. Çoğu

romatologlar için morbiditeyi azaltmak, hastalığı ve inflamasyonu erken dönemde kontrol altına almak tedavide temeldir. Son zamanlarda DMARD'lar ile başlanması, sonradan kortikosteroidlerin ve NSAAI'ların eklenmesi önerilmektedir (54).

Antibiyotiklerin, RA tedavisinde yeri olup olmadığı halen tartışılmakta, bu konuda araştırmaların sürmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (35,55).

RA'da hastalığı ortadan kaldıran bir tedavi yönteminin olmadığını ve amacın remisyonu sağlamak olduğu bilinmelidir. Tablo-4'de ARA'nın RA için remisyon kriterleri görülmektedir (24).

**Tablo- 4:ARA RA klinik remisyon kriterleri**

---

**Aşağıdaki kriterlerden 5'inin en az 2 ay süre ile gerçekleşmesi gerekir.**

1. 15 dakikayı aşmayan sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Ağrılı eklem olmaması
4. Hassas eklem ya da hareket sırasında eklem ağrısı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH'nin kadınlarda 30, erkeklerde 20 mm/saati geçmemesi

**Dışlama:** Aktif vaskülit, perikardit, plörit, miyozit veya RA'e bağlı kilo kaybı veya ateş olmaması gerekir.

---

**2.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemler ağrıyı azaltmada ilaç dışı seçenek veya ilaca ek olarak kullanılabilir. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması gözardı edilmemelidir, egzersiz programları buna göre planmalıdır (56).

### **2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi**

#### **NSAAI**

RA'in başlangıç tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak ve eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer NSAAI'lar veya selektif bir COX-2 inhibitörleri yer alır. Bu ajanların analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın gidişatını ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (12,57).

En sık kullanılan NSAAI'lar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin, COX-2 selektif olan etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik rofekoksib, selekoksib'dir (58).

Yeni COX-2 selektif inhibitörleri konvansiyonel NSAAI'lara göre daha az gastrointestinal yan etkilere sahipken etkinlikleri eşdeğerdir. NSAAI tedavisinden yarar görecekt fakat ciddi gastrointestinal olay riski taşıyan RA hastalarına düşük dozda prednizolon, nonasetile bir salisilat, spesifik COX-2 inhibitörü ya da gastroprotektif ajanların (yüksek dozda H2 bloker, proton pompa inhibitörü veya mizoprostol gibi Prostaglandin analogları) NSAAI'larla kombine edilmesi önerilir. Ancak NSAAI ve düşük doz H2 blokerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Çünkü asemptomatik RA hastalarında gastrointestinal komplikasyon riskinin tek başına NSAAI kullananlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (57,59).

#### **Hastalığı–Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar**

Tüm RA hastaları tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içinde temel bir modifiye edici ilaç tedavisi almalıdır. En yaygın kullanılanları; HCQ, SSZ, MTX, leflunomid, etanercept ve infliximab'dır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D-penisilamin, minosiklin ve siklosporin'dir. Modifiye edici ajanlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde değişiklik yapar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (57).

DMARD'lar yüksek doz veya kombine tedavi ile ilişkili toksik yan etkilerden korunmak için RA'li hastalarda dikkatli kullanılmıştır. Bununla beraber randomize kontrollü birkaç çalışma RA'te optimal sonuçlara ulaşmak ve hastalık aktivitesini

etkili olarak kontrol etmek için erken ve agresif tedavi yaklaşımının temel olduğunu göstermiştir (60).

Son zamanlarda hastalık progresyonunu engellemek için mümkün olduğu kadar erken DMARD'lara başlanmaktadır. Ağrı kontrolü için de NSAAI'lar verilmektedir. Yaklaşımındaki bu değişiklik birkaç bulguya dayanmaktadır. Bunlar; 1. eklem hasarının erken başlaması 2. DMARD'ların erken kullanıldığında belirgin faydalarının olması 3. kombine kullanıldıklarında DMARD'larının faydasının artması 4. yeni birkaç DMARD'ın kullanılabilir ve faydalı etkilerinin iyice tespit edilmiş olması (12).

### **Metotreksat**

Özellikle aktif hastalığı olan RA hastalarında ilk seçenek olarak MTX tercih edilmektedir. Olumlu etkinlik ve toksisite profili, ucuz olması ve RA tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanmış olması, yeni modifiye edici ilaçlar değerlendirme altındayken MTX'in altın standart olmasına yol açmıştır (57).

MTX, folik asit antagonistidir ve folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek, folik asitin DNA ve RNA sentezinde kofaktör olan tetrahidrofolata dönüşümünü engeller. RA'te ve diğer inflamatuvar hastalıklarda düşük dozlarda (5-25 mg/hafta) kullanılmaktadır (61). MTX'in başlangıç dozu genellikle oral olarak haftada bir gün tek doz ya da bölünmüş dozlarda 7,5-10 mg'dır. Ortalama etkili doz 15-25 mg/hafta doza ulaşıncaya kadar her ay 2,5-5 mg doz artırımını yapılır. MTX'in RA'te klinik faydası yapısal hasarının belirgin gerilemesidir. MTX verilirken alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteği uzun dönem tedavide önerilmektedir (62).

### **Hidroksiklorokin**

Antimalaryal ilaçlar, RA tedavisinde 20-30 yıldır kullanılmaktadır. Klinik yanıt 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır. Günlük hidroksiklorokin dozu 200-400 mg'dır. Bulantı, kusma, karın ağrısı sık görülen yan etkilerdir. En ciddi yan etki ilacın birikimiyle ortaya çıkan retinal bozukluktur ve altı aylık aralarla göz muayenesi yapılmalıdır (54).

### **Sülfasalazin**

SSZ, özellikle RA tedavisi için geliştirilen ve tek başına kullanılabilen bir ilaçtır. RA’te etki mekanizması tam bilinmemektedir, fakat etkili olduğu gösterilmiştir. Emniyetli kullanımı ve yan etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. 10-20 haftada etkisi ortaya çıkar ve günlük 0,5 gr ile başlanıp haftalık arttırmalar yapılarak 2-3 gr dozlara erişilir (51). MTX en yaygın kullanılan DMARD olmasına rağmen SSZ’ de RA’te hastalık aktivitesinin kontrolünde etkilidir. SSZ’in tek başına tedavisine karşın, SSZ+Etanercept tedavisinin RA tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (63).

### **Siklosporin**

Siklosporin, IL-2 ve diğer bazı sitokinlerin üretimini engelleyerek T lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksitesisi nedeni ile problem oluşturmaktadır. Siklosporin tedavisi ile erozyonların radyografik progresyonu yavaşlatılmaktadır. Diğer bazı ilaçlar gibi MTX tedavisi ile kombine kullanılabilir (56).

### **Kortikosteroidler**

DMARD’ların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Günlük 10 mg’a kadar prednizon eşdeğeri steroid dozları RA’te semptomların rahatlatılmasında oldukça etkilidir ve eklem hasarını da yavaşlatabilirler. Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan glukozunda yükselme gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır (12). Son çalışmalar düşük doz steroidin eklem hasarını yavaşlattığı ve bu nedenle modifiye edici potansiyellerinin olduğunu göstermektedir (64). 2 yıldan daha az aktif hastalığı olanlarda düşük doz prednizolon eklemde hasar hızını yavaşlatır, fakat önceden oluşmuş erozyonlara bir etkisi yoktur. 3-5 yıldır aktif RA’li hastalarda düşük doz prednizolon daha sonraki erozyonların gelişme riskini azaltır (62). Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid kullanılır. Bu hastalarda sistemik bulgular çok şiddetli ise pulse kortikosteroid tedavisi uygulanır. Bu tedavi için değişik protokoller vardır ve tedavi sonucu ağrı, şişlik, sabah sertliği, ESH ve CRP gibi klinik ve laboratuvar parametrelerde dramatik bir düzelme olur (65). Ayrıca triamsinolon hexacetonid gibi uzun etkili steroidlerin eklemdeki inflamasyonu baskılamak için

intraartiküler enjeksiyon şeklinde de kullanılmaktadır. Bu tedavi yalnızca birkaç eklemdede kullanıldığında özellikle faydalıdır (56).

### **Leflunomid**

Leflunomid RA tedavisinde kullanılan, pirimidinlerin de novo sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan dihidrooratat dehidrojenazı inhibe ederek antiproliferatif etki gösterir (56,66). Buna ilaveten dihidrooratat dehidrojenaz inhibitörleri malarya etkeni *Plazmodium falsiparum*, duodenal ülser ve mide kanseri etkenlerinden *Helikobakter pilori* gibi insan patojenlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır. RA tedavisinde diğer yeni ilaçlardan farkı oral olarak alınıp, biyoyararlılığının %80 olmasıdır (66).

RA tedavisinde MTX ile kombine ya da onun yerine kullanılabilir. RA patogenezinde temel rolü oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler ve ayrıca antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir (56). RA aktivitesi ve radyolojik progresyonu azaltmada MTX ile benzer etki bulunmuştur (57).

### **Kombinasyon tedavisi**

Tek bir modifiye edici ajanla yapılan konvansiyonel tedavi genellikle klinik semptomları kontrol altına alma ve hastalık progresyonunu önlemede yetersizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kombinasyon terapilerinin RA kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir ve 'step-up' yaklaşımının yerini 'step-down' almıştır. MTX+siklosporin yalnız MTX'dan daha etkili ancak yan etki gelişimi daha fazladır. MTX+HCQ+SSZ kombinasyonu yan etki artışı olmaksızın daha etkili bulunmuştur. İnfliximab, etanercept veya leflunomid'in MTX ile kombine edildiği çalışmalarda oldukça yararlı etkileri bulunmuştur (57).

İnfliximab ile MTX kombinasyonunun RA'nin semptom ve bulgularını azalttığı, yapısal hasarın progresyonunu inhibe ettiği, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (67). Etanercept ve MTX kombine tedavisinin, her bir ilacın tek başına kullanılmasından RA'nin semptom ve bulgularının azaltılmasında ve fonksiyonel bozukluğun düzeltilmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (63).

### **Biyolojik ajanlar**

**TNF- $\alpha$  inhibisyonu:** Aktive monosit ve makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  RA patogenezinde önemli bir rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesinin artrit bulgularını geriletmişinin gösterilmesinden sonra çeşitli TNF- $\alpha$  blokerleri geliştirilmiştir. Etanercept, TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak TNF- $\alpha$ 'nın reseptörlerine bağlanmasını bloke eden bir TNF reseptör füzyon proteindir. İnfliximab, şimerik anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur (62).

İnfliximab başlangıçta 3 mg/kg dozda 2 saat sürede intravenöz infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6.haftalarda verilmeli, 8 haftada bir tedavi tekrar uygulanmalıdır. Doz, yeterli yanıt alınana kadar 10 mg/kg'a kadar arttırılmalıdır. Bu infüzyon tedavisinde kaşıntı, influenza benzeri semptomlar, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu semptomlar antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenalin ile tedavi edilir. Nadir olarak ürtiker, artralji, miyalji, abdominal rahatsızlık, baş ağrısı şeklinde serum hastalığı benzeri semptomlar 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir (68).

Etanercept, subkutan olarak 25 mg haftada iki kez ya da 50 mg haftada 1 kez uygulanır. İnjesiyon yerinde kızarıklık ve ödem oluşabilir. Bundan dolayı genellikle tedavinin kesilmesi gerekmez, fakat lokal kortikosteroidler kullanılmalıdır (69). Etanercept'in haftada iki kez 50 mg uygulanmasının, haftada iki kez 25 mg uygunmaya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir (68).

Adalimumab da, etanercept ve infliximab'a benzer TNF- $\alpha$  blokerlerinden biridir. Adalimumab, diğer DMARD'lar ile yetersiz sonuç alınan orta derece ve şiddetli aktif RA'li hastalarda RA'in yapısal hasarında progresyonu önlemekte ve semptomları azaltmaktadır. Adalimumab tek başına ya da kombine olarak MTX ile yada diğer DMARD'lar ile kullanılabilir (70).

Ayrıca TNF- $\alpha$  blokerlerinin ciddi infeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri de bilinmektedir (70).

**İnterlökin-1 inhibisyonu:** Anakinra, rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Birçok kontrollü çalışmada MTX ile kombine ya da yalnız başına kullanımının plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. İnjesiyon yerinde cilt irritasyonu, infeksiyon riskinde artış ve lökopeni gibi yan etkileri vardır (12).

### **2.1.10.3. Cerrahi Tedavi**

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA’te artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır (65).



## 2.2. NEOPTERİN

### 2.2.1. Tarihçe

Neopterin, hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN-  $\gamma$  stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen bir pteridin derivativesidir (3,4). Pteridinler ilk kez 1889 yılında bir biyolojik materyalden izole edilmiştir (3). Başlangıçta böceklerin ve küçük vertebralıların bir pigmenti olarak tanımlanmıştır (3,71). 1967 yılında insanda ilk defa Sakurai ve Goto tarafından 500 lt idrardan 25 mg neopterin elde edilmiştir (4). 1979'da malign hastalıklı ve viral enfeksiyonu olan hastalarda neopterin üretiminin arttığı bildirilmiştir (4).

1982 ve 1983 yıllarında antijenik uyarı altında kültüre edilmiş insan periferik kan mononükleer hücrelerinde neopterin biriktiği gözlenmiştir (5). Bunu takiben IFN-  $\gamma$ 'nın monosit/makrofajlarda neopterin büyük miktarının üretimini ve salınımını indüklediği bulunmuştur (5). Neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (4,5,72). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada infeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda, malignensilerde, allograft rejeksiyonlarında, kardiyak ve renal yetmezlikte, koroner arter hastalıklarında ve miyokard infarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur (3).

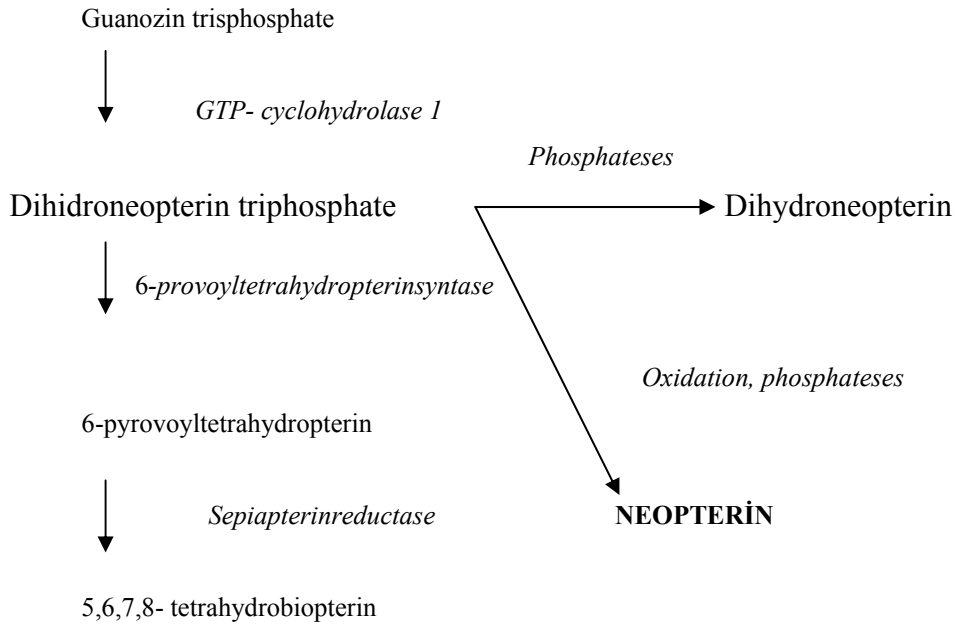
### 2.2.2. Kimyasal Yapısı

Neopterin, düşük molekül ağırlıklı bir pteridin bileşiği olup 2-amino, 4-oxo, primidino-pirazino-(pterin) halkası taşır. D-izomeri türevleri insan metabolizması için önemlidir. Vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin olarak bulunmaktadır. Aktif monosit/makrofajlarda GTP'tan GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir (3,5).

### 2.2.3. Neopterin Sentezi ve Metabolizması

Guanozin trifosfat, GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile 7,8-dihidroneopterin trifosfata (NH<sub>2</sub>TP) dönüştürülür. Bu basamak pterin biosentezinde

hız sınırlayıcı basamaktır. NH<sub>2</sub>TP'den 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) ve neopterin oluşturulur. İnsanda monosit ve makrofa dışındaki tüm hücreler GTP'den BH<sub>4</sub> sentezleyebildiği halde, monosit/makrofaj enzim eksikliğine bağlı olarak NH<sub>2</sub>TP'yi BH<sub>4</sub>'e dönüştüremeyerek neopterin'e dönüştürürler. Bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünü neopterin'dir (3,4,73,74).



**Şekil 1:** Neopterin biyosentezi

#### 2.2.4. Neopterinin Fizyolojik Rolü

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, sadece TH-1 aracılı hücrel immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarının akışında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (4). Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin yükselmesinin neopterinle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Neopterin invazyon yapan patojenlere karşı yönlendirilmiş reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada rol oynar. Uygun hücrel çevre içinde, sellüler redoks durumunu, üretim, salınım, stabilize veya reaktif oksijen ve de nitrojen metabolitlerinin etkisini artırarak etkiler. Böylece neopterin, interferon- $\gamma$ 'nın stimüle ettiği monosit, makrofaj ve muhtemelen monosit köken alan dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçası durumuna gelmektedir (4).

Neopterinin enterohepatik bir döngüsü vardır. Neopterin aktif makrofajların sititoksik etki mekanizmaları ile ilgili olabilir. Çünkü reaktif oksijen ve kloramin türlerinin etkilerini arttıracığı ve antimikrobiyal toksisitelerini de arttıracığı bulunmuştur. Neopterin, oksijen radikallerinin biyokimyasal yollarını etkileyebilir ve belki de insan makrofajlarındaki nitrik oksidin sitotoksik etkilerinin yerini de alabilir (5).

### **2.2.5. Neopterin Klinik Anlamlılığı**

Yüksek neopterin konsantrasyonları monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalık pogresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olur (3). Neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikolar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin üretiminde yükselme gözlenir. Bu yüzden neopterin erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir (3,5,75).

Neopterin ölçümleri allograft alıcılarının takibinde immünolojik komplikasyonların tespiti için önemlidir (5).

Hücrel immün sistem göstergesi olan neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücrel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastaların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş neopterin seviyeleri tespit edilmiştir (3,74,76).

### **2.2.6. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçme Yöntemleri**

Vücut sıvılarında neopterin HPLC, RIA ve ELISA yöntemleriyle ölçülebilir (77). Örnekler 24 saate kadar 2-8 °C de, 6 aya kadar -20 °C de ışıktan korunarak saklanabilirler. Daha uzun süreli saklamalarda ise -80°C kullanılmalıdır. Serum dışında beyin omurilik sıvısı, snovyal sıvı, pankreatik sıvı, idrar, tükürük ve asit sıvısı gibi çeşitli biyolojik materyallerden neopterin izole edilebilir (78-80).

Neopterin konsantrasyonları idrarda yüksek basınçlı likit kromatografisi ile saptanabilir. Erişkinlerdeki normal değerler 100-200 µmol/kreatinindir. İdrar

neopterin düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı hafif değişiklikler gösterebilir. Ancak kreatinin düzeyleri ile idrar neopterin konsantrasyonları yakından ilişkilidir (4).

RIA yöntemi, neopterin tespiti için sensitif, spesifik ve uygun bir yöntemdir. Fakat radyoaktif materyallere teması ve de pahalı belirteçler gerektirmektedir (77).

ELISA yöntemi: bu yöntem neopterin özel antikor bağlanma yerleri için, serumdaki işaretlenmemiş neopterin ile peroksitle işaretlenmiş neopterin yarışması esasına dayanır (77).

RIA ve ELISA yöntemleriyle saptanan ortalama serum neopterin konsantrasyonları  $5,2 \pm 2,7$  nmol/l'dir (4,6). Ancak serum neopterin konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterir ki, çocuklarda ve yaşlı insanlarda daha yüksek düzeyler elde edilebilir (3).

Neopterin katabolize olmaz, idrarla böbreklerden atılır. İdrar neopterin düzeyleri diurnal ritme sahiptir. Bu nedenle maksimum düzeylerin elde edilmesi için pik yaptığı sabah ilk idrarı analiz için kullanılmaktadır (81).

### **2.2.7. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalıkların oluşumunda hücrel immün sistem önemli bir yer teşkil eder. Bu nedenle bu hasta grubunda neopterin düzeylerinin artması beklenir ve özellikle hastalığın aktivasyonu açısından takibi önemlidir. RA'li hastalarda (4,82,83), SLE'de (83,84), Sjögren sendromunda (3), Graves hastalığında (3), insüline bağımlı diyabette (85), Akut romatizmal ateşte (86), İnflamatuvar barsak hastalıklarında (76), Wegener granülomatosisinde (83), Polimiyozit/Dermatomyozitde (83) yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Asıl önemlisi otoimmün pateni olan bu tür hastalıkların takibinde neopterin düzeylerinin bir aktivasyon markeri olarak kullanılabilirliğidir. Yapılan çalışmalarda RA ve SLE hastalarında hastalığın aktivitesine bağlı olarak neopterin düzeylerinin yükseldiği ve bir aktivasyon markeri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (82,83,85).

### **2.2.8. Neopterin ve RA**

Otoimmün hastalıklar, organizmanın kendine ait yapılarına karşı hücrel immün sistemin atak yapmasından dolayı oluştuğundan bu hastalıklarda neopterin

düzeının yükselmesi beklenmektedir (6). Otoimmün hastalıklardan RA'te hem serum hem de idrar neopterin düzeyleri hastalığın aktivitesine bağlı olarak artmakta ve serum neopterin düzeyleri RF düzeyleriyle korelasyon göstermektedir (3,82,87).

RA'li hastalarda, hastalığın her evresinde idrar ve serum neopterin konsantrasyonları belirgin şekilde yükselir. Hastalığın ileri evrelerinde, neopterin seviyeleri de yükselir, buna karşılık immünolojik atağı olmayan osteoartritli hastalarda neopterin seviyeleri normaldir. RA'te neopterin konsantrasyonları radyolojik evrelerle korele olmakla birlikte, belirgin şekilde klinik aktiviteye bağlıdır. Hastaların takibinde, klinik aktivitenin artış ve azalışına yanıt olarak neopterin düzeyleri hızla değişir (6,88). RA'te en yüksek neopterin düzeyleri hastalığın akut döneminde görülmektedir (6).

Bir başka çalışmada da RA'li hastalarda serum neopterin yüksekliğinin hastalık aktivitesi ve TNF ve IL-2 konsantrasyonları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (83).

RA'te sinovyal sıvıda neopterin ölçümünün özel bir önemi vardır. Hastalığın inflamatuvar ataklarında sinovyal sıvı konsantrasyonları belirgin olarak serumdan daha yüksektir. Sinovyal sıvı düzeyleri hastalığın sistemik aktivite ve sinovyal sıvı immün kompleksleriyle korelasyon göstermektedir (71).

### **2.2.9. Neopterin ve Diğer Hastalıklar**

Yüksek neopterin konsantrasyonlarının, viral, bakteriyel, parazitik veya fungal infeksiyonların şiddetini belirlemede güvenilir bir indikatör olduğu bildirilmektedir. Özellikle viral infeksiyonlar oldukça yükselmiş neopterin düzeyleriyle ilişkilidir. CMV ve EBV infeksiyonlarında (89), akut viral hepatitlerde (90), kızamıkçık ve suçiçeği gibi döküntü ile seyreden infeksiyonlarda (91) yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir.

Asemptomatik HIV infeksiyonunda neopterin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (3,92).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan infeksiyonlarda, savunmadan sorumlu primer lenfokin INF- $\gamma$  olduğundan bu tür infeksiyonlarda daha yüksek neopterin düzeyleri dikkati çekmektedir. Akciğer tüberkülozu ve lepra gibi mikobakteri infeksiyonlarında da serum neopterin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (3).

Oral kavite skuamöz hücreli karsinomada tedavi gördükten sonra nüks saptanmış hastaların idrar neopterin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ve idrar neopterin konsantrasyonlarının oral kavite skuamöz hücreli karsinoması olan hastalarda değerli prognostik bilgiler verebileceği bildirilmiştir (93).

Mikozis fungoides’li hastalarda serum neopterin düzeylerinden hastalık aktivitesini yansıtan bir markır olarak faydalanılabileceği bildirilmiştir (94).

Bakteriyel ve viral infeksiyonların yanında sıtma (95) ve leishmaniazis (3) gibi paraziter infeksiyonlarda da serum neopterin düzeylerinin arttığı dikkati çekmiştir.

Bir diğer çalışmada kutanöz leishmanialı hastaların serum neopterin düzeylerinin normal sınırların altında olduğu gözlenirken, visseral leishmanialı hastaların neopterin düzeylerinin tedavi öncesinde yüksek olduğu, tedavi sırasında yapılan takiplerde normal değerlere düştüğü saptanmıştır. Dolayısıyla, serum neopterin düzeylerinin aralıklı takibinin visseral leishmanianın tedaviye yanıtının takibinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (96).

Renal yetmezlikte, diyabetik nefropati ve glomerulonefritler gibi çeşitli böbrek hastalıklarında neopterin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (3).

Kemik iliği, böbrek, kalp, karaciğer, akciğer, pankreas transplantasyonları sonrası gelişen graft reddi ve infeksiyöz komplikasyonların tahmini açısından neopterin düzeylerinin takibinin klinik önemi vardır (4). Kemik iliği transplantasyonları sonrası gelişen immunolojik veya infeksiyöz komplikasyonlarda neopterin düzeyleri artar. Genellikle neopterin düzeyleri ne kadar yüksekse komplikasyonun şiddeti de o kadar fazladır. Aynı zamanda neopterin düzeyleri kemik iliği bankalarında tarama amaçlı olarak kullanılabilir. Çünkü otoimmün veya malign hastalığı olan bireylerin çoğunluğunda neopterin yükselmiştir (4).

Yapılan çalışmalarda akut ve kronik koroner arter hastalarında yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısının azlığından dolayı daha hafif yükselmeler söz konusudur (97).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Bu prospektif çalışmaya SDÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD polikliniğine Ağustos 2005–Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran ve Amerikan Romatizma Derneği'nin tanı kriterlerine göre (24,25) RA tanısı almış 30 RA'li hasta ve 60 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hasta ve kontrollerden öyküsünde diabet, tiroid fonksiyon bozuklukları, geçirilmiş veya mevcut kalp hastalıkları, malignite, nörolojik hastalıklar ile kronik inflamatuvar hastalıklardan bir ya da daha fazlası olanlar çalışma dışı bırakıldı.

RA'li hastaların hastalıkla ilgili semptomları, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve aile öyküsü sorgulandı. Tüm olgulara genel fizik muayene ve lokomotor sistem muayenesi yapıldı ve rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tiroid hormon düzeyleri, CRP ile ESH düzeyleri istendi. Hasta grubu ARA'nın fonksiyonel sınıflandırması kullanılarak evrelere ayrıldı (98).

Çalışma başlangıcında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay ve çalışmaya katılan olguların tümünden katılım onayı alındı.

#### 3.2. Hastalık Aktivitesinin Saptanması

Romatoit artrit hastalık aktivitesi DAS28 ile değerlendirildi. Eklem muayenesinde 2 temporomandibuler eklem, servikal omurga, 2 omuz, 2 sternoklavikuler eklem, 2 akromiyoklavikuler eklem, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MCP eklem, 2 başparmak IP eklem, 4 PIP eklem, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bileği, 2 talokalkeneal eklem, 2 orta tarsal eklem, 2 metatarsal eklem hassasiyet, ağrı, şişlik yönünden değerlendirildi (99,100). Hastalık aktivitesini değerlendiren DAS28 skorları hesaplandı (99,100). DAS28'de kullanılan HES ve ŞES 28 eklemde 0: hayır ve 1: evet olarak değerlendirildi. Bu 28 eklem; 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MKF, 2 baş parmak İF, 8 PİF, ve 2 diz eklemidir. Hesaplama ESH ve GSD' de gerekli olup, aşağıdaki formül kullanılmıştır. Tüm bu parametreler DAS 28 için özel olarak hazırlanmış hesap makineleri kullanılarak sabit bir formülle hesaplanmıştır.

$$DAS28 = (0.56 \times \sqrt{HES}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0.70 \times \text{Ln}(ESH)) + (0.014 \times \text{GSD})$$

2.6'dan küçük değerler bulunması halinde hasta remisyonda kabul edildi. 2.6 - 3.2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3.2 -5.1 arası değerler orta klinik aktivite. 5.1'in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi (99,100).

**GSD:** Hastalara 10 cm'lik bir çizgi üzerinde o anki ağrı şiddetine karşılık gelen noktaya tek bir çizgi koyması istendi. 0: ağrı yok, 10 cm: dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi. Hastanın işaretlediği nokta GSD olarak kullanıldı (101).

**HAQ:** Hastaların fonksiyonel dizabiliteleri HAQ ile değerlendirildi. Hastalık seyrinin takibinde günlük kullanım için en pratik hastalık progresi hakkında en duyarlı fikir veren skalanın HAQ olduğu bildirilmiştir (7). HAQ'nın geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (102). HAQ disabilite subskalası 8 fonksiyonel kategoride 20 soru içermektedir (103). HAQ kullanılarak hastalara 0-3 arası skala değerleri verildi.

### 3.3. Serum Örneklerinin Alınması

Tüm olguların serum neopterin düzeylerine bakılmak üzere biyokimya tüpüne açlık kanları alındı. Tüpler 1500 devirde santrifüj edildi ve serum ependorflara aktarıldı. Serumlar gün ışığı ile direk temas etmeyecek şekilde muhafaza edilerek -80°C'de saklandı.

### 3.4. Serum Neopterin Ölçümü

Serum neopterinini, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında DRG Neopterin Enzim İmmunoassay kiti ile, Bio-Tek firmasının EL-808 IU cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı. IBL kiti ELISA kitinin serum neopterininin normal değeri < 10 nmol/l idi (104).

ESH: Vacuette marka 1,6ml sodyum sitratlı tüplere alınan numuneler Vacuette SRS 100/II marka Greiner Bio-one firmasının cihazı ile çalışılmıştır (Moduler Analytics P800, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya).

RF ve CRP ölçümleri: Nefelometrik yöntemle " Dade Behring BN Prospec, USA" cihazında yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlığı takiben periferik bir venden, 19 gauge iğne ile hemolizden kaçınarak, edtalı



tüplere kan örneği/edta oranı 9/1 olacak şekilde kan alındı. Örnekler alındıktan sonra ivedilikle 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifügasyon için “Elektro-mag® M615M Laboratory Centrifuge İstanbul/Türkiye” marka ve model numaralı santrifüj aleti kullanıldı. Ayrılan plazma örnekleri pipetleme yöntemi ile 1 ml plastik kaplara konarak -80 °C’de derin dondurucuda saklandı (Angelontoni Industrie S.P.A biomedical division Massa Montana P.G. Italy).

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analiz SPSS 11.0 istatistik programında yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri tanımlayıcı istatistikle belirlendi. Bağımsız iki grup ortalamaları student t test ile, korelasyonlar ise parametrik verilerde Pearson korelasyon testi ile, nonparametrik verilerde Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. P değeri 0.05’ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

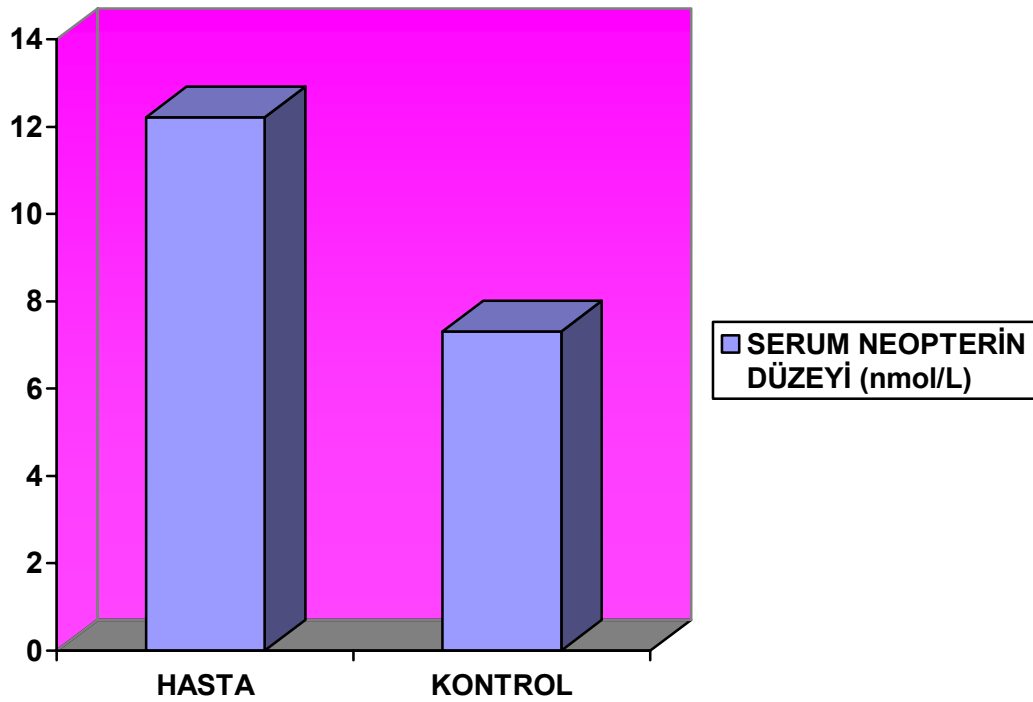
#### 4. BULGULAR

Hastaların 26'sı (%86.7) kadın, 4'ü (%13.3) erkek idi. Kontrol grubunun 45'i (%75.0) kadın, 15'i (%25.0) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $53.80 \pm 9.24$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $50.00 \pm 8.09$  idi. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

RA'li hastaların ortalama hastalık süresi  $9.30 \pm 8.30$  (1-40) yıl idi. ARA fonksiyonel sınıflamasına göre RA'li hastanın 3'ü (%10) evre 3, 6'sı (%20) evre 2, 21'i (%70) ise evre 1 idi.

30 hastanın 20'si MTX, 11'i leflunomid, 11'i SSZ, 9'u kortikosteroid kullanmakta idi. 1 hasta yalnız quensil, 1 hasta yalnız Leflunomid, 3 hasta yalnız MTX kullanıyordu ve 1 hasta hiç ilaç kullanmıyordu. Bunların dışında kalanlar kombinasyon tedavisi alıyordu. Beş hasta Methotreksat+steroid, 3 hasta sülfasalazin+steroid, 6 hasta methotreksat+sülfasalazin+steroid, 2 hasta leflunomid+sülfasalazin+steroid, 2 hasta leflunomid+steroid, 6 hasta leflunomid+methotreksat+steroid kombinasyonu kullanmakta idi. Ortalama MTX dozu  $8,94 \pm 1.51$  mg, ortalama SSZ dozu  $1,54 \pm 0.65$  mg, ortalama leflunomid dozu 20 mg ve ortalama prednizolon dozu  $5 \pm 2.49$  mg idi.

RA grubunda serum neopterin düzeyi ortalaması  $12,21 \pm 6,68$  nmol/L, kontrol grubunda ise ortalama  $7,31 \pm 2,14$  nmol/L idi. Hasta grubunda neopterin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ( $p<0.0001$ ) (Şekil 2). Steroid kullanan hastalar ile kullanmayanların serum neopterin düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).



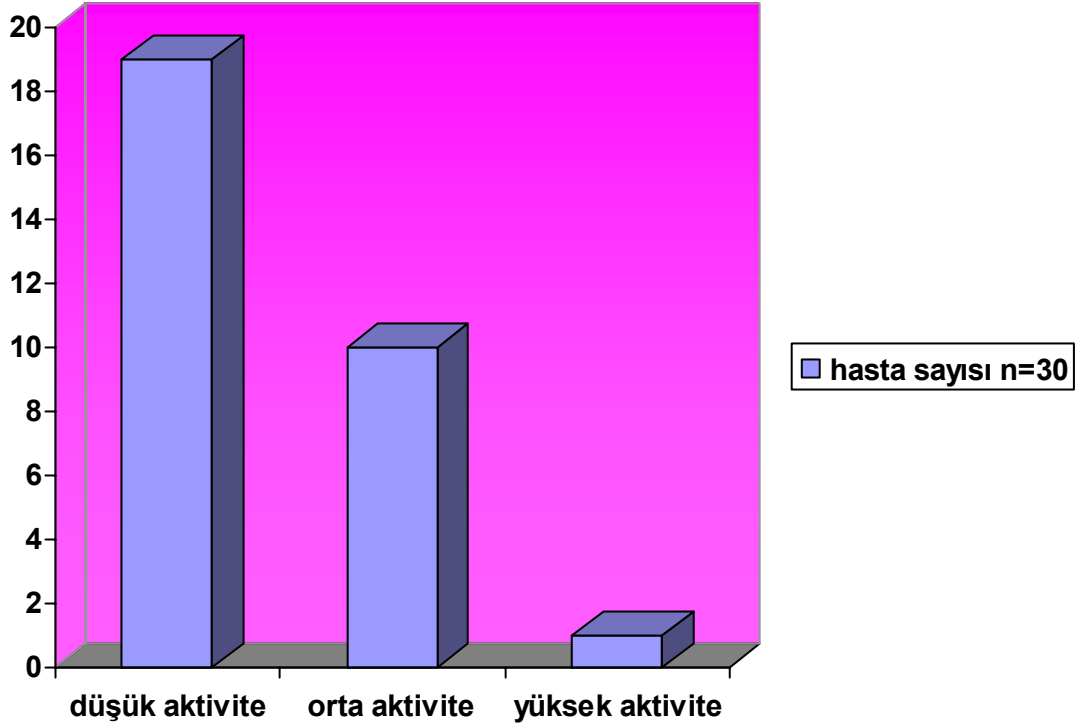
**Şekil 2:** Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Neopterin Düzeyleri

Hasta grubunun serum ESH ortalaması  $21,90 \pm 14,88$  mm/saat, kontrol grubunun  $11,51 \pm 6,72$  mm/saat idi. Serum CRP ortalaması hasta grubunda  $11,49 \pm 13,27$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $3,35 \pm 0,62$  mg/dl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum ESH ve CRP düzeyleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Serum RF düzeyleri hasta grubunda  $66,00 \pm 89,34$  UI/ml kontrol grubuna göre  $9,95 \pm 2,53$  UI/ml anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ).

Hasta grubunun HAQ ortalaması  $0,42 \pm 0,59$ , DAS 28 ortalaması  $2,94 \pm 1,21$  ve GSD ortalaması  $2,13 \pm 1,52$  idi. Hasta grubunda GSD skoru ile HAQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ( $p = 0,021$ ). GSD skoru ile DAS28 değerleri arasında da anlamlı bir korelasyon vardı ( $p = 0,026$ ). GSD skoru ile ESH, CRP, RF ve neopterin düzeyleri arasında korelasyon yoktu. ( $p > 0,05$ ).

DAS28'e göre değerlendirildiğinde RA'li hastaların %63,4'i düşük aktiviteye ( $n=19$ ), %33,3'u orta aktiviteye ( $n=10$ ), %3,3 yüksek aktiviteye ( $n=1$ ) sahip idi. Hasta grubunda DAS 28 ile ESH ve HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

Hasta grubunda DAS28 skoruna göre düşük ve orta aktivite gruplarının kan neopterin ortalama düzeylerine bakıldığında düşük ve orta aktivite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 3). Kan neopterin düzeyi ile yaş, cinsiyet, ESH ve CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )



Şekil 3: Hasta grubunda DAS28 skoruna göre düşük, orta ve yüksek aktiviteli hasta sayıları

RA grubunda düşük aktiviteli hastaların serum neopterin düzeyi ortalaması  $13.30 \pm 6.62$  nmol/L, orta aktiviteli hastaların serum neopterin düzeyi ortalaması  $11.01 \pm 6.59$  nmol/L idi. Hastaların serum neopterin düzeyi ortalamaları ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde en sık görülen inflamatuvar eklem hastalıklarından birisi olan RA'in etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Öncelikle sinoviyal eklemleri tutan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterize, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformiteler ve özürülük gelişebilen, kronik sistemik bir hastalıktır (1,2,7).

RA'in başlamasında T hücrelerinin primer rol oynadığı genel kabul görünürken, bazı otörler kronikleşmeden T hücrelerini sorumlu tutmasına karşın genel kanaat daha çok monosit-makrofaj serisi hücrelerin rol aldığı yönündedir. Gerçekten de sinovyal sıvı ve dokuda makrofajlardan salınan IL-1, TNF, PDGF, FGF gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken, T lenfosit kaynaklı sitokinler olan IL-2, IL-3, INF- $\gamma$  düşük miktarlarda saptanabilir. Bu nedenle romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (2).

Neopterin düşük molekül ağırlıklı bir pteridin bileşiğidir. Aktif monosit/makrofajlarda, GTP'den GTP siklohidroksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir (3,77,105). Bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünü neopterin (105). Neopterin yüksekliğinin hücre immün aktivasyonu yansıttığı in vivo olarak insan ve primatlarda, in vitro olarak ise pek çok monosit hücre kültür çalışmalarında gösterilmiş ve neopterin çeşitli hastalıklar için aktivasyon markırı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (3,74,90). Çeşitli antijenik uyarılarla immün sistemin aktive olması sonucu T lenfositler ve NK hücreler aktifleşerek INF- $\gamma$  salgırlarlar (3,106). İnsanlarda INF- $\gamma$ 'nın neopterin en potent indükleyicisi olduğu öne sürülmüştür (3,90,106).

Otoimmün hastalıklar başta olmak üzere vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin ölçümü, lokal olarak o bölgede makrofaj aktivitesini yansıtmaktadır. Aktif monosit-makrofajlardan neopterin salınımı, T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan üç gün önce başlamakta ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden ortalama 1 hafta önce en yüksek değerine ulaşmaktadır (3). Bu nedenle neopterin erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği düşünölmekle birlikte kronik hastalık gibi hücre immünitenin sürekli aktif olduğu hallerde, serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunduğu bildirilmektedir (107).

Neopterin serum vücut sıvılarındaki düzeylerinin hücre immünitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği düşünölmekle birlikte otoimmün, enfeksiyöz ve malign hastalıklarda araştırmalar yapılmıştır. Bu hastalıklarda serumda neopterin düzeylerinin yükseldiği, mevcut hastalığın kliniği ve prognozu hakkında yol gösterici olduğu bildirilmiştir (74,85,108,109).

Otoimmün hastalıklardan RA'te (4,82,83), SLE'de (83,84), sjögren sendromunda (3), graves hastalığında (3), insüline bağımlı diyabette (85), akut romatizmal ateşte (86), inflamatuvar barsak hastalıklarında (105), Wegener granülomatosisinde (83), polimiyozit/dermatomiyozitte (83) yüksek neopterin düzeyleri gösterilmiştir.

PM/DM patogeneğinde immünolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Histolojik çalışmalarda kas biyopsi dokularında aktif T lenfositler gösterilmiş, serumda IL-1 $\alpha$ , IL-2 R ve TNF-R'leri yüksek bulunmuştur. Bundan yola çıkarak Samsonov ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PM/DM'li 44 hastada serum neopterin, TNF-R, IL-2R ve ESH düzeylerine bakılmış, sonuç olarak serum neopterin ortalama değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum neopterinini ile TNF-R, IL-2R ve ESH arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (110).

Monosit ve makrofaj aktivitesinin şiddetini arttıran hastalıklarda neopterin konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümleri hücrel immun cevabının durumunu ve hastalığın progresyonunun tahmini açısından bilgi sahibi olabileceğimiz ileri sürülmektedir (3).

RA'te aktiviteyi tümüyle yansıtan bir belirteç bulabilmek amacıyla yapılan bazı çalışmalarda, hastaların serum neopterin düzeylerinin hastalığın aktivitesine bağlı olarak artmış olduğu ve serum neopterin düzeyleri RF düzeyleri korelasyon olduğu gösterilmiştir (3,82,87).

Nassonov ve arkadaşları tarafından otoimmün romatizmal hastalıklarda yeni immünolojik bir belirteç olarak serumda neopterin araştırılmış ve SLE'li hastaların %73'ünde, RA'li hastaların %47'sinde, PM/DM'li hastaların %80'inde ve Wegener granülomatosis'lu hastaların da %50'sinde serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca RA, SLE ve PM/DM hastalarında serum neopterinini ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. (83).

Nassonov ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında, 35 RA'li hastada serumda TNF- $\alpha$ , IL-2R ve neopterin konsantrasyonları araştırılmış. Bu 35 RA'li hastanın hepsi NSAAI, 25'i DMARD ve 9'u prednizolon kullanmaktaymış. Sonuç olarak serumda TNF- $\alpha$ , IL-2 ve neopterin konsantrasyonlarının artmış olduğunu

göstermişler ve ilginç olarak serum neopterin konsantrasyonunun hastalık aktivitesi ve şiddeti ile çok güçlü korele olduğu, ayrıca IL-2R ve TNF- $\alpha$ 'ya kıyasla serum neopterininin özellikle ESH ile de korele olduğu sonucuna varmışlardır (111).

Hagihara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 21 RA'li, 23 SLE'li hasta ve 21 kontrol grubunun serum neopterin düzeylerine ve 21 RA ve OA hastasının sinovyal sıvı neopterin düzeylerine bakılmış. Serum neopterin düzeyleri SLE'li hastalarda belirgin olarak yüksek, RA'li hastalarda ise kontrol grubundan biraz daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca sinovyal sıvıda neopterin konsantrasyonunu, RA'li hastalarda noninflamatuvar bir hastalık olan osteoartrit hastalarına göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. RA hastalarında neopterin sinovyal sıvı konsantrasyonu serum konsantrasyonuna göre de oldukça yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu otörler sinovyal sıvıdaki neopterin yüksekliğinin, inflamasyonlu eklemlerde neopterin lokal üretimini desteklediği ve lokal immün reaksiyon ile üretilen neopterin lokal T hücre aktivasyonunun bir markırı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (112).

RA ve diğer otoimmün hastalıklarda yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak biz de takip ve tedavi altında olan kronik RA'li hastalardaki serum neopterin düzeylerini ve bunun hastalık aktivasyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda da Nassonov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak RA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Fakat onlardan farklı olarak serum neopterin yüksekliğiyle hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon bulunamadı. RA'te hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için farklı skorlamalar bulunmaktadır. Nassonov ve arkadaşları hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Lansbury indeksi, Ritchie indeksi ve CRP değerlerini kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise DAS28 skorlaması kullanılmıştır. Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçların standart bir skorlama kullanılmamasından kaynaklanmış da olabileceğini düşünmekteyiz. Hasta sayımızın az olması da diğer bir neden olabilir.

Çalışmamızdaki RA hastalarının tamamına yakını DMARD ve 9 hasta steroid grubu bir ilaç kullanmakta idi. Kullanılan ilaçların immün sistemi baskılama özelliklerine rağmen neopterin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması, aynı

zamanda düşük ve orta aktiviteli RA'li hastalar arasında neopterin düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması hastalığın her döneminde kronik immün aktivasyon durumu olmasına bağlanabilir. İmmün sistemi baskılamaya yönelik ilaç kullanılmasına rağmen serum neopterin düzeylerinin yüksekliği ilaç kullanımının hücresel immüniteyi tam baskılayamadığının göstergesi olabilir. Hastalık aktivasyonundan primer olarak hücresel immünitenin sorumlu olmadığı ya da aktivasyon faktörlerinin akut olarak hücresel immüniteyi etkilemediği düşünülebilir.

Kan neopterin konsantrasyonları yaşla birlikte değişmektedir (3). Çocuklarda ve yaşlı insanlarda daha yüksektir. Fakat cinsiyetle bir ilişkisi yoktur (3). Çalışmamızda yaşla serum neopterin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin; hasta ve kontrol grubu yaş sınırlarını neopterin düzeylerini etkilemeyecek aralıktan seçtiğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

RA'in değerlendirilmesi nesnel ve öznel yapılabilir. Şiş eklem sayısı ve akut faz yanıtı yararlı nesnel ölçütler iken yorgunluk veya sabah eklem sertliğinin süresi öznel ölçütlerdir. Hasta açısından öznel ölçütler daha önemli olabilir. Hastanın tedaviden memnuniyeti fonksiyonel kapasiteye bağlı olabilir. Fonksiyonel kapasite kişisel, sosyal ve ekonomik aktiviteleri kapsar. Günlük yaşam aktivitelerinin yapılabilmesi ve ağrı düzeyi önem verilen parametrelerdir. Bu konularda ilgili bilginin sorgulama ölçütleri kullanılarak sağlanması gerekir. HAQ, AIMS, MACTAR ve benzeri ölçütlerin klinik çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmıştır (113).

RA'te hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en önemli ölçütlerden biri, tutulan eklem sayısının belirlenmesidir. 28 eklem değerlendirildiği ölçütlerin daha güvenilir sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Eklem tutulumu ile ilgili skorlar genellikle diğer klinik ölçütlerle uyumludur. Radyolojik bulgular RA'te eklem hasarının göstergesi olmakla birlikte ilerlemenin hızı hastalık aktivite ölçütü olarak ele alınabilir (99,100). Biz de çalışmamızda RA hastalarını değerlendirmede akut faz yanıtı için ESH ve CRP ölçümlerini, uygulanması kolay ve güvenilir olması nedeniyle hastalık aktivitesini belirlemede DAS28 skorlamasını, günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmede de HAQ skorlamasını (102) kullandık. Çalışmamızda DAS28 skorlaması ile HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Fiziksel



bozukluğun farklı derecelerde fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanması (baskın eklemin tutulması veya yaş faktörü gibi), hastaların hastalıkları ile baş edebilme stratejileri, hastalık algıları gibi psikolojik faktörler (anksiyete ve depresyon) ve sosyal bakış gibi fonksiyonel kapasiteyi etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler fonksiyonel yetersizliğin önemli belirleyicileridir. HAQ'nun bir çok faktör tarafından etkilenmesi, hastalık aktivitesi ile HAQ arasındaki anlamlı ilişkinin olmamasının nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. RA'te hastalık aktivitesi ile fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkiyi daha iyi tespit edebilmek için bir kez değerlendirme yerine, belirli bir zaman diliminde birden fazla değerlendirmelerin ortalamalarının karşılaştırılması uygun olabilir.

Klinikte akut inflamasyonu belirlemek için en sık ESH ve CRP kullanılmaktadır. RA hastalarının serum ESH ve CRP düzeyleri birbiriyle paralellik gösterir. ESH ve CRP hastalık şiddeti ve radyolojik progresyon ile yakından bağlantılıdır. Ancak CRP hızlı yükselmesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle daha spesifik aktivite belirleyicisidir. CRP'nin ısrarla yüksek kalması eklem hasarındaki hızlanmayı belirler (113). Çalışmamızda RA hastalarının ESH ve CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.

Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'li hastada DAS28 skoru ile akut faz reaktanları (ESH, CRP, haptoglobulin, ferritin ve plazma fibrinojen) arasındaki anlamlı korelasyon bulunduğu ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde en yararlı belirtecin CRP olduğu bildirilmiştir. (114). Ayrıca Nassonov ve arkadaşları hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ESH arasında güçlü korelasyon olduğunu bulmuşlar (111). Bizim çalışmamızda ise DAS28 skoru temelinde hastalık aktivitesi ile ESH ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Serum CRP düzeylerinin kronik inflamasyon yanında akut inflamasyon durumlarında da neopterin düzeyleriyle birlikte yükseldiği gözlenmiştir (115). CRP hepatositler tarafından IL-1, IL-6 ve TNF etkisi ile üretilir ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum düzeylerinin 10 mg/dl'nin altında olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyon ve canlı virus aşılama sonrasında CRP'nin kısa sürede pozitifleştiği, neopterinin ise enfeksiyon ya da aşılama yapıldıktan 9-10 gün arası sürede pik

değere ulaştığı bildirilmiştir. Serum neopterin ve CRP düzeylerinin pik değere ulaştığı süre farklılık gösterdiği için özellikle akut durumlarda serum neopterin ve CRP düzeylerinin korele olmadığı görülmüştür (115). Çalışmamızda serum neopterin ile CRP düzeyleri arasında ilişki bulunmamasının nedeni bu durum olabilir.

Çalışmamızda RA hastalarında serum neopterin düzeyi ortalamasının sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması, RA'teki inflamasyonda T hücrelerinin rolünü desteklemektedir. Fakat birçok kronik inflamasyonla seyreden hastalıkta serum neopterin düzeylerinin yüksek bulunması, neopterinin RA'e spesifik bir belirteç olmadığını göstermektedir. Ayrıca hastalık aktivitesiyle serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadığımız için bu sonuç, serum neopterin düzeyinin hastalık aktivasyon belirteci olarak kullanılamayacağını ve hastalık aktivitesinde hücrel immünite dışında başka faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇLAR

1. RA'li hastalarının serum neopterin düzeylerinin ortalaması kontrol grubundan İstatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. RA grubundaki orta ve düşük aktiviteli hastaların neopterin düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu
3. RA grubunda DAS28 ile belirlenen hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.
4. RA grubunda HAQ ve DAS28 arasında anlamlı korelasyon yoktu.
5. RA grubunda DAS28 ile belirlenen hastalık aktivitesi ile ESH arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
6. RA grubunda steroid kullanan 9 RA'li hasta ile kullanmayanların serum neopterin düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak kronik RA'te serum neopterin düzeyleri yükselmekle birlikte, serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtmadığını düşünmekteyiz. Serum neopterinini ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için geniş hasta grupları ile ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

## ÖZET

RA, özellikle diartrodiyal eklemleri tutan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterize, ciddi deformiteler ve özürülük gelişebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etyopatogeneizde genetik, çevresel, bakteriel, viral ve immunolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. Hastalığın başlamasında T hücrelerinin rolü olduğu, kronikleşmesinde T hücreleri, monosit ve makrofajlar ve bu hücrelerden salınan sitokinler sorumlu tutulmaktadır.

Neopterin hücrel immün sistem aktivitesini gösteren bir immünolojik bir belirteçtir. Aktif T hücrelerinden salgılanan IF-gama'nın etkisi ile monosit ve makrofajlardan salgılanır. Çalışmalarda hücrel immün sistem aktivasyonu ile seyreden otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, allograft rejeksiyonları ve malignitelerde vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

RA'in patogenezinde T hücre aracılı immüitenin rol oynamasından yola çıkarak takip ve tedavi altındaki kronik RA'li hastaların hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmaya, ARA tanı kriterlerine göre tanı konmuş 30 Romatoid artritli hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise hasta grubu ile cins ve yaş açısından benzer özelliklerde, hiçbir sistemik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 60 sağlıklı olgudan oluşmaktaydı. RA'li hastaların hastalık aktivitesi DAS28 skorlaması kullanılarak belirlendi. RA'li hastaların ortalama serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olarak saptandı Hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

RA hastalarında kontrollere göre serum neopterin düzeylerinde artış olmakla birlikte hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki olmaması nedeniyle, kronik romatoid artritli hastalarda serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtmadığı sonucuna vardık. Hasta sayımızın az olması nedeniyle daha geniş hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

## SUMMARY

Rheumatoid Arthritis is a chronic systemic inflammatory disease that causes severe deformity and disability, characterised by symmetric erosive synovitis which especially involves diarthrodial joints. The etiopathogenesis of the disease is not exactly known; genetic, environmental, bacterial, viral and immunological factors are suspected. T cells are supposed to take part in the beginning of the disease as monocytes, macrophages, T cells and cytokines mediated from these cells are responsible from the chronic progress.

Neopterin is an immunological marker that indicates cellular immune system activity. It is secreted from monocytes and macrophages under impression of active T cell mediated interferone gamma. Studies show that neopterin levels are increased in activation of cellular immune system such as autoimmune diseases, infections, allograft rejections and malignities.

Considering the role of T cell mediated immunity in the pathogenesis of RA we investigated the association between the serum neopterin levels and the disease activity in chronic RA in patients under treatment and control. Thirty rheumatoid arthritis patient diagnosed according to ARA criteria are involved in the study group. Control group involved 60 healthy subjects without any systemic illness and drug usage and was similar with the study group by means of age and gender. The disease activity of RA patients was determined by DAS28 score. The average of serum neopterin levels in RA patients was found higher than control group. In RA group there was no statistically significant correlation between the disease activity and serum neopteryne levels.

Serum neopterin levels were increased in RA patients in comparison to control group, however there was no correlation with the disease activity, so we conclude that serum neopteryne levels did not reflect disease activity in chronic RA patients. The sample of our study can be enlarged and further studies are required.

## KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders, 921-966, 2001.
2. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 979-992, 1997.
3. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 26: 319-329, 2001.
4. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 52: 313-321, 2003.
5. Fuchs d, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch All Immunol* 101: 1-6, 1993.
6. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immun system activation. *Curr Drug Metab* 3: 175-187, 2002.
7. Fuchs HA, Sargent JS, Rheumatoid arthritis: The clinical Picture. In: Koopman WJ, (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1041-1070, 1997.
8. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 757-763, 2003.
9. Cutolo M, Seriola B, Sulli A, Accardo S: Androgens in rheumatoid arthritis. In: Bjlesma JWJ, Lindan S, Van Der Barnes CG, (eds). *Rheumatology highlights 1995*. *Rheumatol Eur* 1995; 24(s-2): 211-214
10. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62: 807-811, 2003.
11. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Thirth ed, Spain, Mosby, 811-823, 2003.
12. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM*, 72 (6): 1037-1047, 2005.
13. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 21(3): 589-604, 1995.
14. Cutolo M, Baleari E, Giusti M. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 34: 1-5, 1991.
15. Jorgersen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 12: 435-441, 1994.
16. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 63: 46-49, 2004.
17. Ollier W. Rheumatoid arthritis and ebstein-barr virus: a case of living with the enemy *Ann Rheum Dis* 59: 497-499, 2000.

18. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic Acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2000; (2) : CD000951.
19. Kingley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. *Clin Exp Rheum* 15: 3-14, 1997.
20. WIM B van der Berg. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillere's Clin Rheum*, 13 (4): 577-597, 1999.
21. Abramson DB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology* 41: 972-980, 2002.
22. Edmonds JP. Rheumatoid arthritis. In: Howe HS, (ed). *Clinical rheumatology*. Singapore, National arthritis foundation, 54-111, 1997.
23. Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Isenberg DA, ed, 1004-1019, 1998.
24. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.
25. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 967-1000, 2001.
26. Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 781-792, 2003.
27. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1071-1088, 1997.
28. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1089-1102, 1997.
29. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's principles of internal medicine*. Fauci AS, Braunwald E, (eds). 14th ed, USA, Mc Graw-Hill Companies, 1880-1888, 1998.
30. Schrohenloher RE, Bridges SL, Koopman WJ Jr. Rheumatoid Factor. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1109-1130, 1997.
31. Steiner Günter. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 833-841, 2003.
32. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Internal Med* 44: 1122-1126, 2005.
33. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.
34. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leuven MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and Physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31: 519-525, 1992.

35. Emery P, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheum* 11:13-26, 1997.
36. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-324, 1988.
37. Rithcie DM, Boyle JA, Mc Innes JM. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 147: 393-406, 1968.
38. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1: 505-522, 1958.
39. Deandrade JR, Casagrande PA. Cooperating Clinics Commite of the American Rheumatism Association: a seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 8: 302-334, 1965.
40. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* 30(6): 618-623, 1987.
41. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32 (5): 531-537, 1989.
42. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140: 659-682, 1949.
43. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid artritis. *Arthritis Rheum* 35 (5):498-502, 1992.
44. Semble EL. Rheumatoid Arthritis: New Approaches for Its Evaluation and Management. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 190-201, 1995.
45. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* (suppl 44) 23: 23-30, 1996.
46. Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 32 (suppl 3): 1-2, 1993.
47. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 32 (suppl 3): 3-8, 1993.
48. Kellgreen JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 485-493, 1957.
49. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standart reference films. *Acta Radiol* 18: 481-491, 1977.
50. Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32(2): 221-229, 1989.
51. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 49: 916-920, 1990.
52. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American Colloge of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36(6): 729-738, 1993.



53. Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials, Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* 20(3): 525-591, 1993.
54. Weinblatt ME. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1131-1141, 1997.
55. O'Dell JR. Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 57(3): 279-282, 1999.
56. Harris ED Jr, Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 1001-1022, 2001.
57. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.
58. Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia, Lippincott Williams and Williams, 665-716, 2001.
59. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 156: 1530-1536, 1996.
60. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?. *Rheumatology* 40:1211-1220, 2001
61. Minaur NJ, Jefferiss C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology* 41:735-740, 2002.
62. Bresnihan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 907-913, 2003.
63. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 65(4): 538-541, 2006.
64. Laan RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 38: 6-12, 1999.
65. Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 915-935, 2003.
66. Vega D, Petragalli A, Fernandez D, Ellena JA. Polymorphism on Leflunomide: Stability and crystal structures. *J Pharm Sci*, 95 (5): 1075-83, 2006.
67. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MI? The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. *Arthritis Rheum*, 54(4): 1075-1086, 2006.

68. Johnsen AK, Schiff MH, Mease Pj, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, Helfgott SM, Leff JA, Weinblatt ME. Coparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. *J Rheumatol.* 33(4): 659-664, 2006.
69. Konttinen YT, Seitsalo S, Lehto M, Santavirta S. Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs. *Acta Orthopaedica* 76(5): 614-619, 2005.
70. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 20(3): CD005113, 2005.
71. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin clinical practice. *Clin Chim Acta* 201: 1-16, 1991.
72. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridines* 1: 3-10, 1989.
73. Blau N, Schoedon G, Curtius H. Biosynthesis and significance of neopterin in the immun system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 1391-1396, 1988.
74. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 27: 81-141, 1989.
75. Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1:509-511, 1988.
76. Frick J, Aulitzky W, Fuchs D, Hausen A, Joos H, Reibnegger G, Wachter H. The value of urinary neopterin as an immunological parameter in patients with malignant tumor of the genitourinary tract. *Urol int* 40: 155-159, 1985.
77. Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay. *Clin Chem* 35/7, 1467-1471, 1989.
78. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter E, Fuchs D. Correlation of body mass index with urinary neopterin in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Int Arc All Immunol* 104:150-154, 1994.
79. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH. Neopterin concentration in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem* 44:161-167, 1998.
80. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis* 34:611-617, 1999.
81. Palmer HE, Giovannoni G, Standford MR, Wallace GR, Graham EM. Urinary neopterin in idiopathic retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol* 85: 30-33, 2001.
82. Altindag ZZ, Sahin g, İnanici F, Hascelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 18: 107-111, 1998.
83. Nasonov EL, Samsonov MI, Tilz G, Fuchs D. Neopterin: new immunological marker of autoimmune rheumatic disease. *Klin Med* 78(8):43-6, 2000.
84. Leohirun L, Thuvasethakul P, Sumethkul V, Pholcharoen T, Boonpucknavig V. Urinary neopterin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 37:47-50, 1991.
85. Manna R, Salvatore M, Di Leo MA, Scuderi F, Greco AV, Ghirlanda G. Relationship between urinary neopterin excretion and islet cell antibodies in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res* 17:33-36, 1991.

86. Samsonov MY, Tilz GP, Pisklakov VP, et al. Serum soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin 2 and neopterin in acute rheumatic fever. *Ter Arkh* 64:69-72, 1992.
87. Nasonov EL, Samsonov M Yu, Chichasova NV, Imametdinova GR, Nikiforova EL, Aleksandrova EN, Ilich-Stoyanovich O, Fux D, Vaxter H. Neopterin: Laboratory marker of cellular immunity activation in rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 70(5): 28-31, 1998.
88. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D, Günther R, Hausen A, Werner ER, Wachter H. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 29: 1063-1070, 1986.
89. Backman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum neopterin levels in renal transplant recipients increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infections. *Nephron* 46: 319-322, 1987.
90. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner E, Wachter H. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 8: 771-774, 1998.
91. Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 68: 218-222, 1990.
92. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 179: 843-848, 1999
93. Murr C, Berchtold J, Norer B, Waldhart E, Wachter H, Fuchs D. Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Int J Cancer* 79: 476-480, 1998.
94. Hamerlinck FFV, Toonstra J, van Vloten WA. Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 141:1136-1138,1999.
95. Brown AE, Webster HK, Isawadharm P. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon gamma. *Clin Exp Immunol* 82: 97-101, 1990.
96. Hamerlinck FFV, van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure? *FEMS Immunol Med Microbiol* 27: 31-34, 2000.
97. Schumacher M, Halwachs G, Tayzber F. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 30:703-707, 1997.
98. Hoberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F, The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35: 498-502, 1992.
99. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics--a necessary development? *Rheumatology* 39(1): 2-5, 2000.
100. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R; EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31(1): 40-46, 2004.

101. Turhanoglu AD. Romatizmal hastalıklarda izleme ve değerlendirme yöntemleri. Göksoy T, (ed). Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. 1. baskı İstanbul, Tavash matbaacılık, 1037-1049, 2002.
102. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the stanford health assesment questionnarie. *Arthritis Rheum.* 15;51(1): 14-19, 2004.
103. Bardwell WA, Nicassio PM, Weisman MH, Gevirtz R, Bazzo D, Rheumatoid arthritis severity scale: a brief, physician- completed scale not confounded by patient self-report of psychological functioning. *Rheumatology* 41:38-45, 2002.
104. Neopterin ELISA user manuel EIA-2949, DRG, version 7.0, Nisan 2003.
105. Granditch G, Fuchs D, Hausen A. Urinary neopterin as a marker for disease activity in children and adolescents with crohn's disease. *Pteridines* 2:23-27, 1990.
106. Reibnegger G, Bollbach R, Fuchs D, Hausen A, Judmajer G, Prior C, Rothhauwe HW, Werner ER, Wachter H. A simple index relating clinical activity in crohn's disease with T cell activation: Hematocrit, frequency of liquid stools and urinary neopterin as parameters. *Immunobiol* 173: 1-11, 1986.
107. Kılıç D, Boyunağa H, Kaygusuz S, Akgül EÖ, Al Rashed M, Kenar L, Erbil K, Kutluay T. Neopterin levels in non replicative HBV carries. *Hepatol Res* 24: 18-22, 2002.
108. Murr C, Fuith LC, Widner B, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Increased neopterin concentrations in patient with cancer: indicator of oxidative stres?. *Anticancer Res* 19: 1721-1728, 1999.
109. Reibnegger G, Fuchs D, Hausen A, Werner ER, Werner-Felmayer G, Watcher H. Neopterin and viral infections: diagnostic potential in virally induced liver diseases. *Biomed Pharmacother* 43: 287-293, 1989.
110. Samsonov MY, Nassonov EL, Tılz GP, Geht BM, Demel U, Gurkina GT, Shtutman VZ, Guseva AG, Wachters H, Fuchs D. Elevated serum levels of neopterin in adult patients with polymyositis/dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 36: 656-660, 1997.
111. Nassonov EL, Samsonov MY, Chichasova NV, Nikiphorova EL, Tılz GP, Demel U, Widner B, Fuchs D. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39(7): 808- 810, 2000.
112. Hagihara M, NagatsuT, Ohhashi M, Miura T. Concentrations of neopterin and biopterin in serum from patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus and in synovial fluid from patients with rheumatoid or osteoarthritis. *Clin Chem* 36 (4): 705-706, 1990.
113. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 1.baskı, Ankara, Öncü basımevi, 1549-1576, 2000.
114. Yıldırım K, Karatay S, Melikoğlu MA, Güreser G, Uğur M, Şenel K. Associations between acute phase reactant levels and Disease Activity Score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 34: 423-426, 2004.
115. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 44: 596-599, 1991.