

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN BİRİNCİ DERECE
AKRABALARINDA ROMATOİD ARTRİT 2010 ACR/EULAR
TANI KRİTERLERİNİN, ROMATOİD FAKTÖR (RF) VE
SİKLİK SİTRÜLİNE PEPTİD (CCP) POZİTİFLİK ORANLARININ
VE SİGARA KULLANIMININ SAĞLIKLI BİREYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neşe GÜNEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşe BÖLÜKBAŞI**

**ANKARA
2014**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Dr.Neşe GÜNEŞ	Tarih: 17 / 10 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Ayşe BÖLÜKBAŞI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Romatoid Artritli Hastaların Birinci Derece Akrabalarında Romatoid Artrit 2010 ACR/EULAR Tanı Kriterlerinin, Romatoid Faktör (RF) ve Siklik trüline Peptit (CCP)Pozitiflik Oranlarının ve Sigara Kullanımının Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

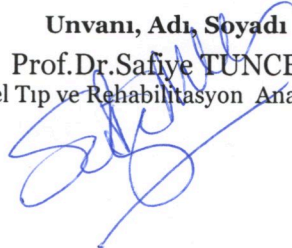
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

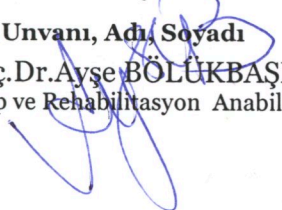
Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Safiye TUNCER
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



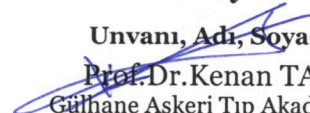
Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.Ayşe BÖLÜKBAŞI
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Kenan TAN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



ÖNSÖZ

Eğitimimde emeği geçen Sayın hocalarım Prof.Dr. Mesut Birol Atay, Prof.Dr. Süreyya Ergin, Prof.Dr. Bülent Seçkin, Prof.Dr. Gülay Dinçer, Prof.Dr. Peyman Yalçın, Prof.Dr. Safiye Tuncer, Prof.Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof.Dr. Şebnem Ataman, Prof.Dr. Şehim Kutlay, Prof.Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof.Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Nurben Süldür ve Doç.Dr. Ayşe Bölükbaşı'na teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında sunduğu yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı'na ayrıca çok teşekkür ederim.

Tezime değerli katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Şebnem Ataman'a teşekkürlerimi sunarım.

İmmünolojik testlerin yapılmasında katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin Tutkak'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, nöbet tuttuğum ve daha birçok şeyi paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili fizyoterapist ve hemşire arkadaşlarıma, sağlık memurlarımıza, klinik sekreterlerimize ve kliniğimizin tüm diğer personellerine çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan, bu başarımda en büyük pay sahibi olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin desteklenmesinde katkılarından dolayı Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği'ne (TRASD) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ROMATOİD ARTRİT	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.2.1. Genetik Faktörler	5
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	8
2.1.2.2.1. Enfeksiyonlar	8
2.1.2.2.2. Sigara	10
2.1.3. Cinsiyet ve Hormonlar	11
2.1.4. Isı şok proteinler	12
2.2. ROMATOİD ARTRİT PATOGENEZİ	12
2.3. ROMATOİD ARTRİTİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	15
2.3.1. Klinik Değerlendirme	16
2.3.1.1. Öykü	16
2.3.1.2. Başlangıç Şekilleri	17
2.3.2. Romatoid Artritin Ekstraartiküler Bulguları	20
2.4. ROMATOİD ARTRİTİN PROGRESYONU	21
2.5. ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUAR BULGULARI	23

2.5.1. Akut Faz Reaktanları	23
2.5.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)	24
2.5.1.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	25
2.5.2. Hematolojik Bulgular.....	25
2.5.3. Romatoid Artritte Otoantikolar:	26
2.5.3.1. Romatoid Faktör (RF).....	26
2.5.3.2. Anti-CCP Antikorları	28
2.5.3.2.1. Romatoid artritte anti-CCP'nin prediktif değeri	30
2.5.3.2.2. Romatoid Artrit Dışındaki Romatolojik Hastalıklarda Anti-CCP'nin Yeri	31
2.5.4. Biyokimyasal Testler.....	31
2.5.5. Sinovyal Sıvı Analizi	31
2.6. ROMATOİD ARTRİTTE TANI.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU	35
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1	: 1987 ACR tanı kriterleri.....	32
Tablo 2	: 1987 ACR tanı kriterlerinin kısıtlılıkları	33
Tablo 3	: 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterleri	34
Tablo 4	: Yaş değişkeninin gruplara göre dağılımı.....	37
Tablo 5	: 3 grubun yaş değişkeni açısından birbiri ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 6	: Cinsiyet değişkeninin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 7	: Sedimentasyon değişkeninin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 8	: CRP değişkeninin gruplara göre dağılımı	39
Tablo 9	: Romatoid Faktör (RF) değişkeninin gruplara göre dağılımı	39
Tablo 10	: Sigara kullanım oranlarının gruplara göre dağılımı	40
Tablo 11	: RF ile sigara kullanımı arasındaki ilişki	40
Tablo 12	: Anti- CCP ile sigara kullanımı arasındaki ilişki	40
Tablo 13	: Anti- CCP'nin gruplara göre pozitiflik negatiflik oranları	41
Tablo 14	: ACR/EULAR tanı kriterlerine göre tanı almış grup 2'deki hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile sigara kullanım özellikleri.....	41
Tablo 15	: Tedavi öncesi ve sonrası RF değerleri.....	42
Tablo 16	: Tedavi öncesi ve sonrası Anti-CCP değerleri	42

KISALTMALAR

AD	: Anabilim Dalı
ACPA	: Anti-citrullinated protein antikorları
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ANA	: Anti-nükleer antikör
Anti-CCP	: Siklik sitriline peptit
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C1	: Servikal 1. vertebra
C2	: Servikal 2. vertebra
CRP	: C-Reaktif protein
DİF	: Distal interfalangeal eklem
DM	: Diyabetes mellitus
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
EBV	: Epstein Barr Virus
ELISA	: Enzim ilintili immün test
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Savaş Derneği
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle faktör
HAQ	: Stanford sağlık değerlendirme anketi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLA-OE	: İnsan lökosit antijeni ortak epitopu
HnPNP	: Heterojen nükleer ribonükleoprotein
JRA	: Juvenil romatoid artrit

IL-1, 2, 3, 6, 8, 17	: İnterlökin-1, 2, 3, 6, 8, 17
Ig A, E, G, M	: İmmunglobulin A, E, G, M
INF-γ	: İnterferon-gama
IU/ml	: İnternasyonel ünite/mililitre
Max	: Maksimum
MHC	: Majör histokompatibilite kompleks
Min	: Minimum
MKF	: Metokarpofalangeal
ml/L	: Mililitre/Litre
mm/saat	: Milimetre/saat
MR	: Magnetik rezonans
MTF	: Metotarsofalangeal
n	: Gruptaki kişi sayısı
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	: Prostaglandin E2
PİF	: Proksimal interfalangeal
PTPN22	: Protein tyrosine phosphatase non-reseptor-22
RA	: Romatoid artrit
RA33	: A2 antikoru
RAI	: Radyo immün assay
RF	: Romatoid faktör
OR	: Od ratio
Ort.	: Ortalama
SLE	: Sistemik lupus eritromatozis
SS	: Standart sapma
Th-1, 2	: T helper 1, 2
TNF-α, β	: Tümör nekroz faktör α , β

ÖZET

Amaç: Birinci derece akrabası RA olan bireylerde anti-CCP ve RF prevalansının ve RA etiyopatogenezinde suçlanan sigaranın anti-CCP ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte Türkiye'deki popülasyonda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Birinci derece akrabası RA olan bireyler ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre değerlendirilerek tanı alıp almadıkları belirlenecektir. Bu çalışmada birinci derece akrabası RA olan bireylerde sağlıklı popülasyona göre anti-CCP, RF pozitiflik oranları ve 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerini karşılama oranları ile anti-CCP ve RF ile sigara kullanımı arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 100 RA'lı hasta, birinci derece akrabası RA olan 100 birey ve kontrol grubu olarak 100 sağlıklı gönüllü alındı. Her üç grupta anti-CCP, RF, CRP ve sedimentasyon düzeyleri bakıldı, sigara kullanıp kullanmadıkları paket/yıl olarak kaydedildi. Birinci derece akrabası RA olan bireyler 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre değerlendirildi. En az bir eklemde sinoviti olan ve 6-10 arası puan alan hastalar sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa Romatoid artrit olarak kaydedildi. RF ≤ 14 IU/ml negatif olarak, RF >14 IU/ml pozitif olarak değerlendirildi. Anti-CCP ≤ 20 IU/ml negatif, >20 IU/ml pozitif olarak değerlendirildi. Sedimentasyonun normal değerleri 0-25 mm/saat olarak alındı, >25 mm/saat yüksek olarak değerlendirildi. CRP'nin normal değeri 0-3 mg/L olarak alındı, >3 mg/L yüksek olarak kabul edildi.

Sonuçlar: RA'lı grupta diğer iki gruba göre anti-CCP, RF, sedimentasyon ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. RA'lı hasta grubunda RF pozitiflik oranı %50 olarak saptandı. Birinci derece akrabası RA olan grupta RF pozitiflik oranı (%6) kontrol grubuna (%1) göre yüksek olarak saptanmıştır ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Anti-CCP > 20 IU/ml değeri pozitif olarak alındı. RA'lı

hastaların olduğu grupta bu değer %41 olarak saptandı. Anti-CCP düzeylerini RA'lı grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır, birinci derece akrabaları RA olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. RA'lı hastaların birinci derece akrabalarından   kişi ACR/EULAR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı aldı. Erken RA'da hastaların %66,6'sında anti-CCP'i normal sınırlardan daha yüksek saptandı. Anti-CCP ve RF pozitifliği ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı.

ABSTRACT

Aim: There is no population-based study about the prevalence of anti-CCP and RF in individuals whose first degree relatives with rheumatoid arthritis (RA) in our country. Also, there is no population-based study about anti-CCP and smoking which is accused of RA pathogenesis in our country. First-degree relatives (FDRs) of individuals with RA will be evaluated according to ACR/EULAR 2010 RA criteria and determined to have received the diagnosis of RA. In this study, we aimed to determine the anti-CCP and RF positivity rates in first-degree relatives (FDRs) of individuals with RA according to healthy population. Also, we aimed to determine whether this population met the 2010 ACR / EULAR criteria, and we aimed to determine the association between smoking and anti-CCP/RF positivity in this population.

Materials and methods: This study included three groups including 100 RA patients, 100 individuals whose first degree relatives with RA and 100 healthy volunteers as control group. In these groups, all participants' anti-CCP, RF, CRP and ESR levels were measured and noted. Also, it was noted whether they smoke or not. First-degree relatives of individuals with RA were evaluated with 2010 ACR / EULAR criteria for diagnosis. In RA group, patients had at least one joint which has active synovitis and got 6-10 points. Their active synovitis must be associated with RA, not another disease. While $RF \leq 14$ IU / ml is considered negative, $RF > 14$ IU / ml is positive. Anti-CCP ≤ 20 IU / mL is considered as negative, > 20 IU / ml is positive. 0-25 mm / h sedimentation values are considered as normal, >25 mm / h is high. The normal value of CRP is 0-3 mg / L. > 3 mg / L is determined as high levels.

Results: Comparing to first-degree relatives (FDRs) of individuals with RA and healthy control group, in the RA group, anti-CCP, RF, ESR and CRP

levels were significantly higher. RF WAS positive in 50%of the RA group. In the group of first-degree relatives of individuals with RA, RF positivity rate (6%) was higher than control group (1%), but there is no statistically significant difference between these groups. Anti-CCP> 20 IU / mL value was taken as positive. In the RA group, positivity of anti-CCP was determined as 41%, and this was statistically significant. There is no statistically significant difference between the control group and the group of first-degree relatives of individuals with RA. Three persons from first-degree relatives of patients with RA were diagnosed RA according to ACR / EULAR 2010 criteria. In 66.6%of patients with early RA, anti-CCP levels were higher than the normal range. There was no relationship between smoking and anti-CCP/RF positivity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici destrüksiyona yol açan sistemik bir hastalıktır. RA'nın primer nedeni bilinmemekle beraber patogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. RA etyolojisi heterojen olan ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalıktır [1].

Aile araştırmalarında çift yumurta ikizlerinde RA görülme olasılığı %2-5 iken, monozygot ikizlerde bu oran %30-50 düzeyine çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir [1].

Yakın zamanlara kadar sadece 2 sorumlu genetik bağlantı saptanmıştır. Genetik risk faktörleri olarak netlik kazanan bu genler; HLA-OE (ortak epitop) ve PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22)'dir. PTPN22 lenfoid spesifik fosfatazı kodlar. Bu protein hematopoetik dokulardan (timus, dalak, kemik iliği, T ve B lenfositler, monosit, nötrofil gibi hücreler) eksprese edilir. Bu nedenle bu gendeki polimorfizm pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde (tip 1 diyabet, Graves hastalığı, Haşimato tiroiditi, SLE ve juvenil inflamatuvar poliartrit) rol oynar. Genetik risk faktörlerinin önemli bir bölümünün 6. Kromozomda yer alan HLA antijenleriyle ilgili olduğu saptanmıştır. En kuvvetli bağlantı HLA klas II loküste ve ağırlıklı olarak HLA-DRB1 genindedir. Klas II HLA loküsteki spesifik HLA-DRB1 geni ilk tanımlanan ve en iyi bilinen risk faktörüdür[1].

PTPN22 ile RF ve anti-CCP antikorlar arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. RF ve anti-CCP pozitif olgularda PTPN22 polimorfizmi RA gelişimi için kuvvetli bir risk faktörüdür. RA gelişimi için en yüksek risk faktörü PTPN22 ve anti-CCP'nin birlikte pozitifliğidir [1].

Anti-CCP antikorlarının RA tanısında ve hastalığı belirlemede RF'den daha spesifik bir öncül parametre olduğu meta-analiz araştırmalarla kanıtlanmıştır. PTPN22 ve anti-CCP pozitifliğinin tanı açısından spesifitesi %100'dür [1].

RA'da en yaygın iki otoantikor RF ve anti-CCP'dir. RA teşhisinde hala altın standart olarak kabul edilebilecek bir laboratuvar göstergesi bulunmamakla birlikte RF (Ig G'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikorlar) laboratuvar bulguları arasında tanı açısından en önemli göstergelerden biridir. Genel olarak RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-%85 arasında değişirken, spesifitesi %80 ile %90 arasında bir değer gösterir. Sağlıklı popülasyonun yaklaşık %5'inin serumunda RF tespit edilebilir. RF'nin düşük titrelerde pozitifliği 70 yaş üstü normal popülasyonda da %10-%25 arasında gözlemlenebilir [1].

Anti-CCP, RA tanısında RF kadar sensitif ancak ondan daha spesifik antikorlardır. RF negatif Romatoid Artritli hastalarda da bulunabilirler. %50-%65 arası sensitivite, %90-%95 arası bir spesifiteye sahiptirler. Anti-CCP antikorlar RA şüpheli hastalarda hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıkabilir ve hastalığın gelişimini belirleyebilir. 3 aydan daha az sinovitisli olgularda anti-CCP antikor seropozitifliği, RA gelişimi açısından %96 spesifite, %68 sensitiviteye işaret eder. RF ve anti-CCP 'nin birlikte seropozitifliği ise %97 spesifite ve %63 sensitiviteye karşılık gelir. Bazı hastalarda anti-CCP veya RF seropozitifliği hastalık başlangıcından 8 yıl önceye dayanabilir. Anti-CCP antikorları eroziv RA için yüksek bir prediktif değere sahiptir ve kötü prognoz göstergesidir [1].

HLA-EO pozitif olgularda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak aynı bağlantı seronegatif olgular için geçerli değildir. Aynı şekilde PTPN22 pozitifliği ile sigara tiryakiliği arasında da kuvvetli bir etkileşim vardır [1].

Birinci derece akrabası RA olan bireylerde anti-CCP ve RF prevalansının ve RA etiyopatogenezinde suçlanan sigaranın bu

otoantikörlerle ilişkisini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte Türkiye'deki popülasyonda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Çalışma RA hastalarında ve birinci derece akrabası RA olan bireylerde RF ve anti-CCP prevalansını tespit etmeyi ve bu otoantikörlerin düzeyi ile sigara kullanımı arasında ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın sonucunda otoantikörlerin prevalansı yüksek saptanırsa ileride RA hastası olma potansiyeline sahip bu kişiler, yakınları hastalık tanısı aldığı andan itibaren kendileri de takip altında tutulacak ve belki de bu kişilere erken aşamada hastalık tanısı konulacaktır. Aynı zamanda sigara ile ilişki saptanabilirse henüz hastalık tanısı almamış kişilerin sigara kullanımları azaltılarak hasta olma riskleri azaltılabilecektir. Ayrıca birinci derece akrabası RA olan bireyler ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre değerlendirilerek bu kriterlere göre RA tanısı alan hastalar 1987 ACR kriterleri ile tekrar değerlendirilecektir. ACR/EULAR 2010 kriterleri ile erken RA tanısı konularak destrüktif bir hastalık olan RA'lı hastanın prognozu anti-CCP ve RF düzeylerine de bakılarak belirlenerek uygun tedavinin başlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) inflamatuvar poliartrit ile karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediği için başlıca sinovyum hastalığı olarak bilinmektedir. RA'nın en belirgin göstergesi özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemlerin birçoğunda hassasiyet ve simetrik sinovyal effüzyonun varlığıdır [2].

Hastalık eklem sinovyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinovya pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonuna neden olur. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır [2].

2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit dünya genelinde toplumun ortalama %1'ini etkilemekle birlikte bu oran değişik toplumlarda farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir. Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Birçok otoimmün hastalık gibi RA da kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/Erkek görülme oranı 2/1-4/1 arasında değişmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte hiçbir yaş hastalıktan korunmuş değildir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır. Geç başlangıçlı RA 'da kadın/erkek oranı 1.4/1'dir[3].

2.1.2. Etiyoloji

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyojisi henüz netlik kazanmamıştır. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyojisi söz konusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma, stresin etiyojideki rolleri araştırılmaktadır[3].

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Romatoid artritli kişilerin kardeşlerinde, diğerleri ile karşılaştırıldığında 2-4 kat hastalık gelişme riski söz konusudur. Bu artmış risk, onların ortak genetik geçmişi veya paylaştıkları ailesel çevresel faktörlerin sonucu olabilir. Bu iki özellik, etkilenen monozigotik ve dizigotik ikizlerin diğer kardeşlerinde hastalığın tekrarlama risklerinin karşılaştırılması ile ayrılabilir. İkiizlerin iki tipinde de çevresel faktörler benzer etki yapmakla birlikte, monozigotlardaki dizigotlara göre hastalık sıklığındaki fazlalık genetik etkiyi desteklemektedir [4]. Monozigot ikizlerde kardeşlerden birisinde hastalık varsa diğerinde görölme riski %20-30 iken, bu oran dizigot ikizlerde %5'e kadar düşmektedir. Yine seropozitif hastalığı olan bireyle birinci derece akrabalığı olanlarda RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazladır[3]. Romatoid artritli hastaların yaklaşık %10'u RA'lı birinci derece akrabalara sahiptirler.

Romatoid artrit gelişiminde genler kadar, genler arası ilişki ve genlerle çevresel faktörlerin etkileşimi önemli rol oynar [1].

Yakın zamanlara kadar sadece 2 sorumlu genetik bağlantı saptanmıştır. Genetik faktörleri olarak netlik kazanan bu genler; HLA-OE (ortak epitop) ve PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22)'dir. Genetik risk faktörlerinin önemli bir bölümünün 6. kromozomda yer alan HLA antijenleriyle ilgili olduğu saptanmıştır. En kuvvetli bağlantı HLA klas II loküste ve ağırlıklı olarak HLA-DRB1 genindedir. Klas II HLA loküsündeki

spesifik HLA-DRB1 geni ilk tanımlanan ve en iyi bilinen genetik risk faktörüdür [1].

HLA-DRB1 geni hala RA yatkınlığı için en major genetik belirleyicidir.

Serolojik olarak DR alelleri 10 farklı grupta bulunurlar: HLA DR1-DR10. Moleküler genetik araştırmalar ayrıca bu alellerin alt gruplarını ortaya çıkarmıştır. Örneğin şimdiye kadar DR4'ün 33 alt grubu saptanmıştır: HLADRB1 *0401- *0403 [1].

Romatoid artrit ile en kuvvetli bağlantı DR'ün alt alelleriyle (DRB1 *0401, *404,*405,*408) saptanmıştır. Bazı etnik gruplarda ise bu bağlantı DRB1*0401,*0102,*1001 alt grupları arasında görülmektedir [1]. .

HLA-DRB1*0401 ve 404 gibi bazı HLA-DR4 alelleri ile hastalık arasında kuvvetli bir bağlantı bulunmaktadır. Hastalıkla ilişkili bu alellerin özelliği klas II molekül zincirinin 3. hipervariable bölgesindeki 70-74. Amino asitlerin dizilişinde farklılık olmasıdır. Bu bölge ortak epitop (OE) olarak adlandırılır. Ortak epitop: Qlutamin, lösin, arginin, alanin, alanin (QKRAA) şeklindedir. Bazı hastalarda ise düşük risk epitopu saptanmıştır (DERAA)[5]. RA'lı hastalarda HLA-DRB13. hipervariable 70-74 pozisyonunda yer alan yüksek risk epitopu (QKRAA) taşıyan olgularla düşük risk epitopu (DERAA) taşıyan olgular hastalık şiddeti açısından araştırılmıştır. HLA-DRB1 allellerinin hastalık şiddet riski açısından iki yönlü bir etki sağladığı saptanmıştır. En düşük riskle (HLA-DRB1*1301/02) en yüksek risk arasında (HLA-DR1*0401) 20 kat gibi bir fark bulunmaktadır [1]. Tüm bu veriler RA yatkınlığının, klas II özelliğinden ziyade 'ortak epitopla' bağlantılı olduğunu gösterir. OE alelleriyle seropozitif-sistemik ve eroziv hastalık arasında kuvvetli bağlantı bulunmaktadır. Ancak aynı genleri taşıyan herkeste hastalık ortaya çıkmamaktadır. T hücre yanıtını oluşturacak koşullar önemlidir. Diğer genetik (HLA ve non-HLA genler), çevresel faktörler ve otoantijenlerin etkileşimi de hastalık gelişiminde önemlidir [1].

Romatoid artrit yatkınlığında genetik bağlantıların yalnızca %30 kadarı HLA genleriyle ilişkili bulunmuştur. Genotip teknolojisindeki gelişmelerle tüm genetik bağlantıları saptamak daha kolaylaşmaktadır [1].

Son zamanlarda üç yeni RA yatkınlık risk loküsünün varlığı saptanmıştır[1]. Son dönemde yapılan araştırmalarda MHC klas III. bölgede HLA-DRB1 genine telomerik olarak lokalize olmuş, RA için predispozan ek genetik faktörler ortaya çıkarılmıştır. MHC klas III. bölgede lokalize MICB 004 alleli RA yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur [1].

Romatoid artritteki eklem destrüksiyonunun şiddeti kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu konuda genetik faktörlerin rolü araştırılmıştır. Oto-antikor pozitif hastalarda 6 genetik bölge saptanmıştır. Bu yeni saptanan genlerin eklem destrüksiyonu ile ilişkisi araştırılmış olup CD40 loküsteki bir polimorfizm eklem destrüksiyon şiddetiyle bağlantılı bulunmuştur. Bu araştırma hastalık şiddeti ile bağlantılı non-HLA gen varlığını gösteren ilk genetik çalışmadır [1].

Non-HLA genleriyle ilgili yapılan araştırmalara rağmen, günümüzde RA'da sadece 2 yatkınlık geninin rolleri kesinlik kazanmıştır: HLA-OE ve PTPN22[1].

Romatoid artrit için klas II HLA genleri arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak PTPN22 geniyle ilgili bağlantı son yıllarda açıklığa çıkmıştır. Bu gende 1858 pozisyonunda tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmıştır. PTPN22 lenfosit spesifik fosfatazı (Lyp) kodlamaktadır. Bu protein hemotopoetik dokulardan ekspres edilmekte olup bu gendeki polimorfizm pek çok otoimmün hastalığın (Tip I DM, Hashimoto tiroiditi, SLE, Graves hastalığı ve juvenil inflamatuvar poliartrit) patogenezinde rol oynamaktadır. PTPN22 hücre aktivasyonunda negatif regülatör olarak görev yapmaktadır. Bu gendeki polimorfizm anormal T hücre aktivasyonuna neden olmaktadır [1].

PTPN22'nin yalnızca T hücre değil B hücre fonksiyonlarında da rol oynadığı saptanmıştır. Birçok ülkede yapılan kohort çalışmalarıyla PTPN22'nin RA'da gerçek yatkınlık geni olduğu ileri sürülmektedir [1].

PTPN22 ile RF ve anti-CCP antikolar arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. RF ve anti-CCP pozitif olgularda PTPN22 polimorfizmi RA gelişimi için kuvvetli bir risk faktörüdür. RA için en kuvvetli risk faktörü PTPN22 ve anti-CCP'nin birlikte pozitifliği [1]. Otoantikolarla aynı kuvvetli bağlantı HLA-OE içinde geçerlidir. HLA-OE ve anti-CCP'nin birlikte pozitifliği eroziv fenotipin belirleyicisidir. Ancak anti-CCP pozitifliği olmadan sadece HLA-OE pozitifliğinde bu geçerli değildir. Bu nedenle anti-CCP antikolar eroziv hastalığın belirlenmesinde çok önemli öncül markırlardır [1]. Anti-CCP antikoların RA tanısında ve hastalığı belirlemede RF'den daha spesifik bir öncül parametre olduğu meta-analiz araştırmalarla kanıtlanmıştır [1]. PTPN22 ve anti-CCP'nin birlikte pozitifliğinin tanı açısından spesifitesi %100'dür [1]. Hem HLA-OE, hem de PTPN22 genleri aynı zamanda erken tanı kriterleridir. Tanıyı 4-5 yıl daha erkene çekerler [1].

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

2.1.2.2.1. Enfeksiyonlar

Otoimmün bir hastalık olan RA patogenezinde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerinde önemi bulunmaktadır. RA yatkınlığında genetik faktörler %50 risk faktörü oluşturmaktadırlar, çevresel faktörlerin de ağırlıklı önemi bulunmaktadır. Önemli çevresel faktörlerden biri enfeksiyonlardır. Enfektif mikroorganizmalar immün mekanizmaları değiştirebilir[1].

RA patogenezinde pek çok ajan patojen ileri sürülmüştür. Mycobacterium tuberculosis, Proteus mirabilis, Esherichia coli, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19 ve bazı retrovirüsler suçlanmışsa da halen hiçbir organizma sorumlu tutulmamıştır[1].

Bazı hastalarda sinovyal dokularda differoid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak benzer mikroorganizmalar diğer dokularda da saptanmıştır. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür [6].

RA'lı hastalarda EBV ile infekte B hücre sayılarında artış ve anti-EBV antikorlarının serum düzeylerinde yükselme gösterilmiştir. EBV'yi düşündüren diğer veriler; HLA-DR4 ile EBV'ye ait glikoprotein 110 arasında moleküler benzerlik olmasıdır. RA'lı hastalarda EBV'ye karşı immün regülatuar bir defektin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir[7-9].

Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etiopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte üç farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birinci mekanizma; artrojenik bir ajanın eklem kıkırdağına ve diğer yapılara yayılarak direk etkiyle veya lokalize immün yanıtla artrite yol açması, ikincisi; virüslerin immün kompleksler oluşturmak yoluyla artrite neden olabilecekleri, üçüncü olası mekanizma ise viral ajanların immün sistemi etkileyerek otoantikor oluşumuna yol açmalarıdır [6].

Enfeksiyon ajanının, karakteristik bir tutulumda kronik inflamatuvar bir artrit oluşturabilme süreci de tartışma konusudur. Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu ya da mikroorganizmaya ait yapıların sinovyal dokularda birikerek kronik inflamatuvar yanıt oluşturması bir olasılıktır. Mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın, eklem bütünlüğünü bozarak ve antijenik peptidleri ortaya çıkararak bir immün yanıt oluşturması da diğer bir olasılıktır. Bu bağlamda, tip II kollajen ve ısı şok proteinlerine reaktivite gösterilmiştir. Bir diğer olasılık ise enfekte eden mikroorganizmanın eklem içinde "moleküler taklit" sonucu olarak eksprese edilen ve çapraz reaksiyon veren belirleyicilere konakçıyı hazırlayabilmesidir. Belirli gram negatif bakteriler ve EBV ile HLA-DR4 molekülü arasındaki benzerlik hakkındaki son kanıtlar, bu olasılığı desteklemektedir. Sonuç olarak, enfekte

eden mikroorganizmaların ürünleri hastalığı tetikleyebilmektedir. Son çalışmalar, stafilokoklar, streptokoklar ve M. Arthritidis gibi bir dizi mikroorganizma tarafından üretilen "süperantijenlerin" olası rolü üzerinde odaklanmıştır. Süperantijenler, HLA-DR moleküllerine ve belirli heterodimerik T hücre reseptörünün vb kısımlarına bağlanabilme kapasitesine sahip olan ve ayrıca vb gen ürünlerini eksprese eden spesifik T hücrelerini stimüle eden proteinlerdir. RA etyolojisinde süperantijenlerin rolü spekülatif olmaya devam etmektedir [10].

İnsan Parvovirus B19 'un RA etyopatogenezindeki rolü araştırılmış, erken sinoviti olan 20 hastada PB10 antikoru saptanmış, bunlardan iki tanesinde RA, bir tanesinde de SLE gelişmiştir [11].

Özetle; RA bağlantılı doku antijenleri ile ajan patojenler arasındaki moleküler benzerliğe dayalı otoantikörlerin yapımı, yani "çapraz reaksiyon" un hastalığın patogenezindeki ve kalıcı hale gelmesindeki rolü günümüzde hala önemini korumaktadır [1].

2.1.2.2.2. Sigara

Sigara günümüzde gen ve çevre arasındaki ilişkinin net olarak saptandığı bir çevresel faktördür [1]. Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında RA gelişimi ile net bir şekilde ilişkili olan tek faktör sigara içilmesidir.

HLA –OE pozitif RA 'lı olgularda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak aynı bağlantı seronegatif olgular için net değildir[12, 13]. Aynı şekilde PTPN22 pozitifliği ile sigara kullanımı arasında da kuvvetli bir ilişki vardır [14]. Sigara anti-CCP antikör oluşumunu artırır. Sigara kullananlarda anti-CCP yapımının arttığı saptanmıştır[15].

OE allellerin varlığı, anti-CCP-pozitif RA gelişmesinde tek başına yeterli oldukları halde, sigara, protein sitrulinasyonunu ayrıca indükleyebilmektedir. Sigara içen kişilerden alınan bronkoalveolar lavajda

sitruiline proteinlerin varlığı bu hipotezi desteklemektedir. Bu nedenle sigara apoptozu indükleyebilir ve daha sonra alveolar hücrelerde oluşan sitrulinasyon ile bilinmeyen bir mekanizma ile anti-sitruilin immün yanıtı oluşturabilmektedir [16].

2.1.3. Cinsiyet ve Hormonlar

RA kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir[17].

Hamilelikte hastalık seyirindeki değişiklikler nedeniyle seks hormonlarının üzerinde durulmuştur. RA'da gebeliğin etki mekanizması tam anlaşılammıştır. Genellikle RA'da hamilelik döneminde hastaların %75'inden fazlası iyileşme ve remisyona gösterir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90'ında olay tekrar alevlenmektedir [17-19].

Oral kontraseptiflerin kullanımı veya erken yaşta gebeliğin hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir [19].

Romatoid artrit prevalansının kadınlarda yüksek olması, gebelik sürecinde gözlemlenen dramatik iyileşme, ya da postpartum süreçte alevlenme, patogeneizde hormonal disregülasyonun katkısı olabileceğini düşündürmektedir[1]. Hem gonadal hem de adrenal kaynaklı hormonların immün sistem üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır. Östrojenlerin immün yanıtı aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı etkileri vardır. Dolayısıyla androjenler ve progesteron doğal immün supresör hormonlardır [1].

RA'lı hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonunda, prolaktin ekresyonunda ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. RA'lı 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 [20].

2.1.4. Isı şok proteinler

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler. İntrasellüler translokasyonları kolaylaştırır. Hücreyi mikroorganizma, serbest oksijen radikalleri gibi etmenlerden korur. İnflamatuvar artritlerde sinoviyal hücrelerin ısı şok proteinleri oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir [6, 21, 22].

2.2. ROMATOİD ARTRİT PATOGENEZİ

Romatoid artrit başlanması ve devamlılığı; monosit/makrofajların aktive olmasının yanı sıra T-CD4 hücrelerinin ve B lenfositlerin olaya katılımı ile gerçekleşir. T hücre aktivitesi kemik kartilaj destrüksiyonuna kadar giden ardışık olaylara neden olur. B lenfositler ise plazma hücrelerine proliferasyon olarak oto-antikorların (RF, anti-CCP) yapımını sağlarlar. Antikor yapımı immün komplekslerin oluşumuna, kompleman aktivasyonuna ve granülosit göçüne neden olur. Kronik hale gelen inflamasyon irreversibl doku hasarına neden olur [23].

Romatoid artrit patogenezinde Th-1 hücrelerinin önemli rolleri vardır. Hastalığın başlatılmasında, kısmen de devamlılığında T hücre aktivasyonunun anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Th1 hücreleri osteoklastların farklılaşma ve fonksiyonlarını artırarak kemik destrüksiyonuna neden olurlar [24].

İnflamasyon eklemde sinoviyum bol miktarda CD4-T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlarla infiltratedir. İntimal astar tabaka, bol miktarda bulunan makrofajlar ve fibroblastlar nedeniyle hiperplazik hale gelir[1]. T ve B lenfositlerin birlikte işlev görmesiyle B lenfosit kaynaklı otoreaktif antikorların yapımı, immün komplekslerin oluşumuna neden olur. Bu immün kompleksler dokuda depolanır, komplemanı fiske eder ve RA patogenezinde rol oynar. T

lenfositlerin ve makrofajların sinovyal inflamasyonun başlaması ve devamlılığında kritik rol oynadıkları saptanmıştır [25].

Romatoid artritte T hücre kontrol mekanizmaları yani kompanzatuvar anti-inflamatuar yanıt yetersizdir. Th1 hücre kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin belirgin etkilerine karşın, koruyucu Th2 fonksiyonları yetersizdir[26].

Normalde sinovyal astar tabakada ancak 2-3 sıra hücre bulunurken, RA 'da 8-10 hücre tabakasına ulaşır, doku hipertrofiye olur [1].

Sinovyal infiltrat başlıca T lenfositler ve makrofajlardan meydana gelir. T hücreleri Th1 tipindedir. Başlıca fenotipi CD4+ eksprese eden hücrelerdir. Diğer hücreler ise HLA-DR pozitifliği gösteren antijen sunan hücrelerden oluşmaktadır [1].

Romatoid artrit "ağırlıklı olarak T hücre bağımlı bir hastalıktır" görüşü son yıllarda yıkılmaya başlamıştır. Bunun nedeni ise inflamasyon alanında T hücre spesifik sitokin sekresyonunun az olmasıdır. T hücre spesifik sitokinler; IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, TNF- β , GM-CSF, IL-17'dir[1].

Kronikleşmeden daha çok T hücreleri sorumlu tutulurken monosit-makrofaj serisi hücrelerinin de rol aldığı savunulmaktadır. Bu da sinovyal sıvı ve dokuda makrofaj kökenli Interlökin-1 (IL-1), Tümör Nekrozis Faktör (TNF), Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken, T lenfosit kökenli sitokinler olan IL-2, IL-3, interferon-g'nin (INF-g) düşük miktarlarda saptanmasıyla açıklanmaktadır. Bu da romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğunu düşündürmektedir. Buna karşın hem makrofajlar hem de T lenfositlerin rolü olduğunu ancak makrofaj aktivasyonu ürünlerinin T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve bunun sonucunda da T lenfosit kaynaklı sitokinlerin düşük bulunduğunu belirten yayınlar da vardır [6, 21].

Monosit-makrofaj kökenli sitokinler romatoid sinovyum ve sinovyal sıvıda bol miktarda bulunurlar. Bunlardan en önemlileri IL-1 ve TNF- α 'dır.

TNF- α 'nın, inflamatuvar sürecin ana sitokini olduğu düşünölmektedir. Sinovyal membrandaki ve kartilaj pannus bileşkesindeki makrofajlar tarafından sentezlenir [1]. Sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, PGE2, kollajenaz ve kollajenlerin ekspresyonunu artırır [1].

IL-1, CD4+ monosit-makrofaj kökenli tip A sinoviositler başta olmak üzere fibroblastlar, endotel hücreleri, T ve B lenfositler tarafından sentezlenir. IL-1, T hücrelerinin IL-2 salınımını ve IL-2'ye yanıtlarını, IL-6 salınımı ile akut faz proteinlerinin yapımını, prostasiklin salınımını, endotel hücrelerinin çoğalmasını, nötrofil- endotel yapışmasını, fibroblastların çoğalmasını, kollajen yapımı ve kemik rezorbsiyonunu arttırmaktadır [10]. Bu sitokinin TNF- α 'dan sonra en etkin mediatör olduğuna inanılmaktadır [1].

IL-6; sinovyal sıvı ve sinovyal membranda bol miktarda bulunan bu sitokin fibroblast benzeri Tip B sinoviositlerce sentezlenir. IL-1 salınımını artırır.

IL-8; monosit-makrofaj kökenli olup sinovyal sıvıda yüksek miktarda bulunur ve nötrofiller için kemotaktik görevi vardır.

GM-CSF; sinovyal sıvıda bulunan makrofajlarda HLA DR ekspresyonunu arttırmaktadır.

TGF- β ; sinovyal sıvı ve membranda bulunur. Makrofaj kökenli fibroblastların kollojen ve fibronektin yapımını artırmakla birlikte kollojenazı inhibe eder. Ayrıca pannüs oluşumunda rol oynamaktadır.

INF- γ ; T hücre kökenli sitokinlerden, monosit makrofajlarda HLA I ve II moleküllerinin ekspresyonunu, Fc reseptörlerini ve oksidatif patlamayı arttırmaktadır. Ayrıca fibroblastlardan kollojenaz sentezini, kemikten IL-1 ve TNF- α 'ya bağlı rezorbsiyonu azalmaktadır [27].

RA'da primer inflamasyon eklem içinde sinovyumdadır. Anatomik olarak sinovya, eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal

yapılar içeren subintimal tabaka olmak üzere 2 bölümden oluşur. Subintimal tabakada daha çok kollojen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunurken intimal tabaka makrofajlara özgü davranışlara sahip ve T hücre mediatörü olarak görev yapan sinovyal hücrelerden zengindir. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar [28].

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda bozulma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinde daha sonra makrofaj ve dentritik hücre ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Bu aşamada inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hal alır ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar. Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak proliferen olmuş sinovyal oluşumlar pannus dokusunu oluşturur. Pannuslar eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında önemli rol oynar. Romatoid sinovyum ve pannus dokusunda bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogenezde rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiogenezini inhibe ettikleri anlaşılmıştır[27].

2.3. ROMATOİD ARTRİTİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Romatoid artrit (RA) inflamatuvar poliartrit ile karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'ın en belirgin özelliği el ve ayaklardaki küçük eklemlerde hassasiyet ve simetrik sinovyal effüzyon varlığıdır. Hastalar bir saatten fazla süren sabah tutukluğundan şikayetçi olurlar. RA hastalarının yaklaşık olarak %80'inin kanında IgG molekülünün Fc bölgesine bağlı immunglobulin olarak adlandırılan romatoid faktör (RF) bulunmaktadır. RA hastalarının yaklaşık %20'sinde romatoid nodüller görülür [2].

Günümüzde RA da erken tanı koymanın en önemli yanı, hastalığın başlangıcını takiben ilk birkaç ay içerisinde DMARD'lar (hastalığı modifiye

edici anti-romatizmal ilaçlar) kullanılırsa hastalık progresyonun olumlu bir seyir alacağı kabul edilmesidir. Başlangıcı takiben ilk birkaç ay içerisinde RA'yı belirlemek çok önemlidir, çünkü erken DMARD uygulamasında, gecikmiş olanlara göre çok daha iyi sonuçlar görülmektedir. RA'nın erken safhasında ellerde ve ayaklarda radyografik incelemeler sonucu erozyonlar görülmektedir. Radyografik hasarın ilerlemesi erken tedavi alanlarda geç kalmış olanlara oranla daha yavaştır. Radyografik hasar ile zamanla oluşan işlev görememe durumu arasındaki genel ilişki nedeniyle, radyografik hasarı önlemenin gelecek yıllardaki muhtemel bir sakatlığı da önleyeceği düşünülmektedir. Erken tedavi ile hastaların remisyona girme ihtimali yüksek görünmektedir. Böylece, ilaç tedavisinin erkenden başlatılabilmesi için RA tanısının da erken konulması gerekmektedir [2].

2.3.1. Klinik Değerlendirme

2.3.1.1. Öykü

Hastanın öyküsünden tipik olarak infalamotovar artrit geliştiği anlaşılır. Sıklıkla hastada ellerdeki küçük eklemlerde poliartrit görülecektir, fakat başlangıçta monoartriküler tutulum olabilir. Eklem semptomlarının gelişimi çoğu zaman bir gece içinde ani başlayabilir ya da aylar içinde yavaşça gelişebilir. RF ve anti-sitrulline peptid antikoru (anti-CCP) klinik hastalığın ortaya çıkmasından 5 yıl kadar önce RA hastalarının hemen hemen yarısında normal değerlerden yüksek olarak bulunmuştur; bu, hastalığın sinsi gelişimini göstermektedir. Eklemlerde oluşan sertlik ve tutukluk genellikle sabah uykudan uyanınca görülür ve geçmesi bazen saatleri alır. Yıkamış çamaşırları sıkma zorlanma ve iki eli kullanarak kahve fincanı ya da bardak tutmada zorluk çekme, sık görülen belirtiler arasındadır. Hastalar sıklıkla parmak boğumlarında yumuşak doku şişliği ve kavrama gücünde azalma olduğunu belirtirler. Ayaktaki rahatsızlık özellikle metatarsal alanda görülen bir durumdur; hastalar 'sanki ayakkabımın içinde

taş var' hissine kapılmaktadırlar. Eklem yakınmalarını, ağır yorgunluk hissi izler, iştahsızlık ve orta düzeyde kilo kaybı da görülebilmektedir [2].

Eklemlerde ağrı RA'lı hastalarda en sık semptomdur. RA'da eklem tutulumunun şekli hastaların çoğunda oldukça tipiktir. Etkilenen eklemler arasında, proksimal interfalangeal eklemler (PIF'ler), metokarpofalangeal eklemler (MKF'ler), el bilekleri, dirsekler, omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler bulunmaktadır. Fakat ağrının kalitesi eklem tutulumunun tipine göre farklılık gösterebilir. Örneğin, kronik sinovyal proliferasyon ile ilişkili ağrı, şiddeti değişmeyen tek düzey bir ağrı olarak hissedilebilir. Tam tersine kalçada ya da dizde kıkırdak zedelenmesi ile ilişkili mekanik ağrı, eğer inflamasyon yoksa daha şiddetli, keskin olabilir ve hareketle aktive olur, dinlenme ile azalır [2].

RA akut, subakut veya sinsi bir klinik seyir ile kendini gösterebilir. RA genel olarak artiküler bulgularla başlayabildiği gibi lokal bursit, tenosinovit ve karpal tünel sendromu gibi artiküler olmayan bulgularla da başlayabilir. Ayrıca poliartralji ya da polimiyalji, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ya da ateş gibi semptomlarla da başlayabilir [2].

2.3.1.2. Başlangıç Şekilleri

Sinsi başlangıç: RA genel olarak haftalar ve aylar içerisinde yavaş ve sinsi bir şekilde başlayabilir. Olguların yaklaşık %50'sinde bu başlangıç şekli görülür. Başlangıç artiküler veya sistemik semptomlarla olabildiği gibi bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk veya yaygın kas iskelet ağrıları ilk non-spesifik semptomlar olabilir. Eklem tutulumu daha sonra görülür. Hasta öyküsünde sıklıkla önceki bir eklem tutulduğunu sonra hızla diğer eklemlerin tutulduğunu ifade eder. Hastalığın başlangıcında asimetric tutulum görülmekle birlikte hastalığın ilerleyen dönemlerinde simetrik tutulum belirgin hale gelir. Sabah tutukluğu ağrıdan önce ortaya çıkabilir. Sabah tutukluğu

uykuda ödem sıvısının inflame dokularda birikmesi nedeniyle olmaktadır. RA'da sabah tutukluğu en az 30-45 dakika devam etmelidir [29].

Sinsi başlangıç el bilekleri, MKF, PİF, ayak bilekleri ya da MTF gibi küçük periferik eklemleri etkileyen en yaygın başlangıç şekli olarak bilinmektedir [29].

Akut veya Subakut Başlangıç: Hastaların yaklaşık %10-25'inde akut başlangıç görülmektedir. Semptomlar birkaç gün içinde pik yapar. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik eklem tutulum görülür. Bu tip başlangıç şekli her yaşta hastayı etkileyebilse de yaşlılarda daha sık görülür [29].

Hastaların yaklaşık %15-29'unda subakut başlangıç görülür. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkabilir. Sistemik komplikasyonlar bu grupta sinsi başlangıçlı tipe oranla daha sık görülür [29].

Eklem Tutulumu: RA'da ilk tutulan eklemler sıklıkla metakarpofalengeal (MKF), proksimal interfalengeal (PİF), metatarsofalengeal (MTF) ve el bileği eklemleridir. Büyük eklemler sıklıkla küçük eklemlerden sonra tutulurlar [29].

Eklem Tutulum Özellikleri: RA'da hastaların hemen hemen tümünde eller özellikle MKF ve PİF eklemler tutulur. DİF eklemler RA'da nadiren etkilenir. Bunun muhtemel nedeni DİF eklemlerin MKF ve PİF eklemlere göre daha az sinovyuma sahip olmalarıdır. Romatoid nodüller parmakların ekstansör yüzlerinde oluşur. Sık olarak görülen fleksör tenosinovit sonucu tetik parmak (trigger finger) gelişir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülen geri dönüşümsüz hasarlar kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi ve MKF eklemlerde subluksasyon nedeni ile oluşan unlar deviasyondur. Kuğu boynu deformitesi MKF eklemlerin fleksörlerinin kontraksiyonu sonucu oluşur, MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF eklemlerde hiperekstansiyon ve DİF eklemlerde fleksiyon ile sonuçlanır. Düğme iliği deformitesi ise PİF eklemde fleksiyonu ve DİF eklemde hiperekstansiyonu ile oluşur. El bileğinde unlar stiloid çevresinde sinovyal proliferasyon, hastalığın ilerlemesiyle

radioulnar ligamentin laksitesine yol açar. Sonuçta 'piyano anahtarı' deformitesine gelişir. Median sinirlere kompresyon nedeniyle bilateral karpal tünel sendromu sık görülür ve tedaviye genellikle cevap verir. El bilekleri RA'lı hastaların sıklıkla tutulur, el bileğindeki dorsal şişlik hastalığın en erken bulgularından biridir. De Quervain tenosinovitinde başparmağın ekstansörlerinde tenosinovit olmaktadır. Hastalık aktif olarak uzun süre devam ederse el fonksiyonları giderek bozulur. El tutulumunun en hassas göstergesi kavrama gücüdür [29].

RA'nın omuz eklemi tutulumu hareket kısıtlılığına yol açar. RA omuz bölgesinde sadece glenohumeral eklem sinoviyumunu değil aynı zamanda bursaları, rotator manşonu tutar. Supraspinatus ve biceps tendonları hastalıktan sıklıkla etkilenir. Sternoklavikular eklemdede ağrı ve şişlik olabilmektedir [29].

Dirsek eklemi tutulumu hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak %20-65'dir. Erken bulgulardan biri ekstansiyon kaybıdır. Hastalık aktivitesinin şiddetli olduğu durumlarda bilateral olekranon bursiti görülebilir. Romatoid nodüller tipik olarak RF pozitif olan ve hastalık aktivitesi şiddetli RA hastalarının yaklaşık %20-35'inde ortaya çıkar. Ön kolun ekstansör yüzeylerinde ve olekranon gibi basınç noktalarında ortaya çıkma eğilimindedir. Sıklıkla hastalık aktive olduğunda ortaya çıkarlar ve büyürler, hastalık aktivitesi kontrol altına alındığında ise gerilerler. Bazı hastalarda Metotreksat tedavisi de nodül oluşumuna neden olabilir [29].

RA'da spinal tutulum sadece servikal bölge ile sınırlıdır. RA hastalarının %30-50'sinde servikal omurga tutulumu görülebilir. Servikal omurgada en sık C1-C2 seviyesinde tutulum olur. Servikal tutulum spinal kordun sıkışması ile birlikte instabiliteye yol açabilir. Subluksasyonun en sık ve erken semptomu oksiputa yayılan ağrıdır ayrıca servikal tutulum başağrısı, boyun ağrısı, kafanın heran düşeceği hissi, parestezi, güçsüzlük, geçici iskemik ataklar, barsak ve mesane rahatsızlığı gibi bazı klinik

semptomlara neden olabilir. MR bu bölgedeki anatomik düzensizlikler hakkında en kesin bilgiyi verir [29].

Servikal tutulum görülen RA hastalarının %50'sinde C1-C2 subluksasyonu görülmektedir. Sıklıkla anterior subluksasyon oluşur. RA'da periferik eklem erozyonlarının ilerlemesi ile servikal omurga arasında korelasyon mevcuttur. Servikal subluksasyon gelişimi el ve ayaklarında erozyon olan hastalarda daha sık görülmektedir [29].

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %50'sinde kalça tutulumuna ait radyolojik bulgular görülür. Hastalarının %5'inde kalçada asetabular protrüzyon vardır [29].

RA'da diz tutulumunda genellikle semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra quadiceps kas atrofisi olduğu saptanabilir. Diz tutulumuna ait diğer bir bulgu ekstansiyon kaybıdır. Fonksiyonel kayıp tedavi edilmezse dizde fleksiyon kontraktürü gelişebilir [29].

RA'da ayak ön yüzü sıklıkla tutulur. MTF eklemlerin inflamasyonu metatarsal başların subluksasyonuna yol açar. Aşil tendonunda oluşan romatoid nodüller aşil tendonunun spontan rüptürüne yol açabilir [29].

Temporamandibular eklem RA'da sıklıkla tutulur ve hastalığın seyrinde çene semptomları görülür. Hastalar akut ağrı ve ağızlarını kapatmakta zorluktan şikayet ederler. RA hastalarında temporamandibular eklem tutulumunu saptamada BT ve MRG faydalıdır [29].

2.3.2. Romatoid Artritin Ekstraartiküler Bulguları

Ekstraartiküler bulgular erkeklerde, RF, HLA-DR4, ANA pozitif olan RA hastalarında daha sık görülür. Genel olarak eklem dışı belirtilerin sayısı ve şiddeti, hastalığın süresi ve aktivitesiyle ilişkilidir. Sigara ve HLA-DRB*04 geni ekstraartiküler bulguların habercisidir. Ekstraartiküler hastalık belirtileri

RA'lı hastaların %40'ında görülmekle birlikte RA'da ekstraartiküler tutulum artan mortalite ile ilişkilidir. Ekstraartiküler bulguları olmayan hastaların yaşam süreleri genel popülasyonla benzerdir [29].

Romatoid artrit ekstreartiküler bulguları:

- 1) Sistemik bulgular; ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, halsizlik
- 2) Dermatolojik bulgular; palmar eritem, subkutan nodüller, vaskülit
- 3) Göz bulguları; keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, koroid ve retinal nodüller
- 4) Pulmoner bulgular; plörezi, romatoid nodüller, interstisyel akciğer hastalığı, arterit
- 5) Kardiyak bulgular; perikardit, miyokardit, romatoid nodüller, koroner vaskülit
- 6) Nörolojik bulgular; tuzak nöropatiler, periferik nöropati, mononöritis multipleks, atlantoaksiyel subluksasyon
- 7) Hematolojik bulgular; splenomegali, Felty Sendromu, lenfomalar, kronik hastalık anemisi
- 8) Diğer; amiloidoz, malignite, enfeksiyon, osteoporoz, hepatik bulgular, renal hastalık [29].

2.4. ROMATOİD ARTRİTİN PROGRESYONU

Erken hastalıkta; klinik olarak eklem hasarı gelişmemiştir, radyolojik olarak ise kemik ve kırıkta yıkımı görülmez. Hastalığa bu evrede tanı koymak çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %47'sinde hastalığın başlangıcından sonraki ilk bir yıl içinde erozyonların geliştiği saptanmıştır [30].

Radyolojik ilerleme özellikle hastalık tedavi edilmezse hastalığın ilk 2 yılı içinde en hızlıdır ve genellikle ilk 5 yıl içinde hastalık yapacağı hasarın

önemli bir kısmını yapmış olur. Hastalığın diğer önemli bir komplikasyonu da özürlülük ve buna bağlı iş gücü kaybı gelişmesidir. Hastaların yaklaşık %50'si 10 yıl içinde çalışamaz hale gelir ve %10 hastada ilk 2 yıl içinde ciddi fonksiyonel kayıp gelişir [31, 32].

Bu dönemde hastalığa tanı konulursa ve etkin tedavi sağlanırsa remisyon daha sıktır. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, bir kısmında ise progresyon devam eder.

Bu evredeki hastalarda kötü prognoz göstergeleri;

- Kontrol edilemeyen inatçı poliartrit varlığı [33, 34].
- Yüksek titrede RF pozitifliği; erken RA'da RF'nin kötü prognoz ve şiddetli radyolojik hasarla ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır [35].
- Sedimentasyon ve CRP yüksekliği; erken RA'da hastalığın başlangıcında veya ilk 6 ayında sedimentasyon ve CRP'nin yüksek bulunmasının radyolojik progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [36].
- Şiş ve hassas eklem sayısı; RA'da şiş eklem sayısının, hassas eklem sayısına göre radyolojik hasar ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir [37].
- Anti-CCP varlığı; başlangıçta anti-CCP varlığının radyolojik eklem hasarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [38].
- Radyolojik hasar; erken RA'da hastalığın prognozunu belirlemede en güvenilir göstergedir [39].
- Yüksek riskli HLA alellerinin varlığı; HLA-DRB1*401,HLA-DRB1*0404 radyolojik erozyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca DRB1*0401 veya DRB1*01 taşıyan hastalarda hastalığın seyri daha şiddetlidir [40].

- Stanford sağlık değerlendirme skoru (HAQ); Erken dönemde HAQ skoru ile özürlülüğün gösterilmesi kötü prognoz ile ilişkili olmakla birlikte ancak bu belirteç radyolojik hasardan çok ileride gelişebilecek fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkilidir. Buna rağmen HAQ skoru fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve mortaliteyi önceden belirlemede en önemli göstergedir ve bu nedenle erken RA'da prognozu belirleyen faktörler arasında yer alır [41].
- Ekstraartiküler bulguların olması da diğer bir kötü prognoz göstergesidir [33, 34].

İlerleyici hastalık; tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ek olarak radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif bir tablodur.

2.5. ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUAR BULGULARI

Romatoid artrit (RA) erken tanısı klinisyen için oldukça önemlidir. Hastalığın ilk aylarında antiromatizmal ajanlarla (DMARD) tedaviye başlamının, hastalığın prognozunda olumlu yönde etkisi olduğuna dair objektif kanıtlar vardır [1].

Laboratuvar testler, hem tanı ve olası prognozu belirlemek, hem de hastalık aktivitesini saptamak için gereklidir [42].

2.5.1. Akut Faz Reaktanları

RA düşünülen bir hastada akut faz yanıtının yksekligi tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı kesin olan bir hastada da hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir [42]. Rutin uygulamada en sık bakılan pozitif akut faz proteini CRP ve sedimentasyondur.

2.5.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Hepatositler tarafından sentezlenen ve 5 subünitten oluşmuş 105 kDa mol ağırlığında bir polipeptiddir. IL-1, IL-6, TNF- α ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle eder. İlk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile giden diğer birçok patolojik durumda yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Normal yetişkinlerin %90 gibi büyük çoğunluğunda doku hasarı veya inflamasyonda, 24-48 saatte normalin onlarca hatta yüzlerce katına çıkabilir, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. İmmunkompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonları inflamasyonun ciddiyetini gösterir.

CRP'nin en önemli fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede ortaya çıkar.

CRP'nin konak immun savunmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Ciddi infeksiyonların oldukça güvenilir bir göstergesidir. Sistemik bakteriyel infeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur [43, 44]. Yüksek seviyeleri büyük olasılıkla bakteriyel infeksiyonu gösterir. CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya lökosit sayısına göre akut inflamatuvar olayların daha duyarlı ve güvenilir bir göstergesidir. Serum / plazma CRP düzeyleri ESH'den daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP değerleri hızla düşerek referans aralığına geri döner.

Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden bağımsız olması CRP'nin üstünlüklerindedir [45-48].

2.5.1.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH, verilen zaman periyodu içinde vertikal bir tüp içinde eritrositlerin çökme mesafesi ölçülerek hesaplanır. İnflamatuvar durumlarda serumda miktarları artan fibrinojen, α , β , γ globulin gibi proteinler kanın elektrik yükünü değiştirmekte, artan elektronegativite eritrositlerin çökme hızını artırmaktadır. 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kan karıştırılır ve bu karışımdaki eritrositlerin 1saat içinde Westergreen tüpündeki çökme miktarı hesaplanır. ESH yaşla artar. Yaklaşık olarak erkeklerde yaşın yarısına kadar, kadınlarda ise hastanın yaşına 10 eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan değerler normal olarak kabul edilir [45-48].

Artmış ESH seviyeleri inflamasyonun göstergelerinden biridir. Özgül değildir; ancak inflamasyonun belirlenmesinde ve takibinde hızlı ve ucuz yöntemdir. ESH seviyeleri, RA yanısıra temporal arterit, polimyalji romatika gibi hastalıkların ve enfeksiyöz hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan bir parametredir. Orak hücre anemisi, mikrositoz gibi eritrosit morfolojisini etkileyen durumlar, anemi, hiperkolesterolemi gibi hastalıklar ESH hızının ölçümlerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir [49].

ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğu için, CRP'ye göre daha geç yükselir ve daha geç normale döner [45-48, 50].

2.5.2. Hematolojik Bulgular

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi RA'da da kronik hastalık anemisine bağlı normokrom veya hipokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük tespit edilebilir. Bazı hastalarda kemik iliği demir depolarında azalma, eritropoetin düzeylerinde yükselme saptanabilir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demirinde düşüklük, demir bağlama kapasitesinde yükseklik saptanır. Kronik hastalık anemisi patogeneğinde proinflamatuvar sitokinlerin eritropoetin üretimini inhibe etmesi ve eritropoezin baskılanması önemlidir. Kronik hastalık anemisi

dışında, RA tedavisinde kullanılan steroid ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı gastrointestinal kan kayıpları da anemiye neden olur. Beyaz küre sayısı genellikle normaldir, ancak şiddetli hastalığı olanlarda, alevlenmelerde ve steroid kullanımında lökositöz ve trombositöz görülebilir [45, 48, 51].

2.5.3. Romatoid Artritte Otoantikolar:

RA hastalarında çok sayıda otoantikör tanımlanmakla birlikte, sadece Romatoid faktör (RF), anti-citrullinated protein antikoları (ACPA) ve daha az sıklıkla da heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnPNP), A2 antikoları (RA33) rutin laboratuvar incelemelerinde kullanılmaktadır [52].

ACR/EULAR 2010 RA tanı kriterleri arasına RF ve anti-CCP girmiştir [52].

2.5.3.1. Romatoid Faktör (RF)

İlk kez 1940 yılında Waaler tarafından romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikoları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör bulunmuştur [53]. Bu faktör daha sonra romatoid faktör (RF) olarak adlandırılmıştır. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikolardır[54]. RF, ekstrevasküler bir immün kompleks hastalığı olan romatoid artritinin spesifik olmayan belirleyici antikolarıdır [54-56].

Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvıları, çok sayıda immünglobulin agregatları ve azalmış kompleman düzeyleri içerir. Bu bulgular, RF'lerin romatoid eklem ve sinovyal dokuda immün kompleks formasyonuna, kompleman tüketimine ve kronik doku hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir [40, 46, 54].

RF'ler IgE, IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilirler. En sık görüleni %60-80 hastada görülen Ig M'dir. Şiddetli eklem inflamasyonu olan olgularda anlamlı derecede daha sık görülmesine rağmen RF'nin RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir [55, 56]. Ancak RF, RA'ya spesifik değildir, RA dışında Sjögren sendromu, viral hepatitler, bakteriyel endokardit, cytomegalovirus enfeksiyonları, kollajen vasküler hastalıklarda da yüksek titrede bulunabilir [52].

RA hastaları RF varlığına göre RF pozitif (seropozitif) ve RF negatif (seronegatif) olarak ayrılırlar. Seronegatif RA tanısını koymadan önce Reiter sendromu, SLE, enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklar gibi diğer artrit yapan nedenler dışlanmalıdır. RF bazen JRA'da negatif olabilir buna bağlı olarak RF negatif erişkin RA'luların bazıları, juvenil romatoid artrit'in yetişkin yaşta başlayan formunu temsil edebilir [54-56]. ELISA ve RAI gibi hassas yöntemler kullanıldığında seronegatif olarak kabul edilen RA'lı hastaların %50'sinde serumda RF saptanabilmektedir. Seropozitif RA'ya yatkınlık HLA DR4 ve HLADR1 allelleri ile ilişkili bulunmuştur [57].

RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 arasında değişirken, spesifitesi %80-90 arasında bir değer gösterir, erken RA'lı hastaların sadece %50'sinde RF pozitifliği gösterilmiştir. RA tanılı hastaların %15'inde ise RF hiçbir zaman pozitifleşmez. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalığın daha ağır seyretteğini, romatoid nodüller ve vaskülitin daha sık görüldüğünü ileri süren çalışmalar olduğu gibi RF titresinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır [52].

Romatoid Faktörün IgA ve IgM izotipleri: Klasik aglutinasyon yöntemleri genellikle IgM-RF'yi ölçer [42]. IgG ve IgA gibi izotipler enzim ilintili immün test (ELISA) veya radyoimmunoassaylerle (RAI) tespit edilebilirler [58]. Jonsson ve arkadaşları, IgM ve IgA izotiplerinin birlikte yükselmesinin RA için yüksek spesifitede olduğuna ve RA dışı hastalıklarda nadir görüldüğüne dair bulgular elde etmişlerdir. Bu çalışmada, RA hastalarında diğer RF pozitif hastalarla karşılaştırıldığında iki veya daha fazla RF

izotipinde yükselme tespit edilmiştir. IgM ve IgA-RF'nin birlikte yükselmesi RF pozitif RA hastalarında %52 oranında bulunurken, diğer RA dışı RF pozitif hastaların yalnızca %4'ünde bulunmuştur [59, 60]. Jonsson ve arkadaşları, RA spesifik RF izotipi paterninin tespitinin hastalığın kliniği tamamen farklılaşmadan, RA'nın erken döneminde özellikle yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır [60, 61]

IgG RF, şiddetli RA'sı olan hastaların birçoğunun serum ve sinovyumunda bulunur [62]. IgG RF için rutin ölçüm yöntemlerinde bazı zorluklar vardır: IgG RF'nin kolayca ölçülebilmesi için ortamda sıklıkla mevcut olan polivalan IgM RF'nin jel filtrasyonu veya diğer yöntemlerle ortadan kaldırılması gerekmektedir. IgG RF soğukta çökebilir, sıklıkla monoklonaldır ve kriyoglobulinemi veya RA dışı hastalıklarda da tespit edilebilir [63]. Romatoid vaskülit veya hiperviskozite sendromu olan hastalarda IgG RF seviyeleri tedaviye yanıtın izleminde yardımcı olabilir [64].

RA'nın erken tanınması hastalığın eroziv etkilerinin önlenmesi için çok önemlidir. RF gibi otoantikolar RA için tanıda önemli derecede yardımcı olabilmesine rağmen daha spesifik belirleyicilere ihtiyaç vardır.

2.5.3.2. Anti-CCP Antikorları

Anti-CCP antikorları, sitrulin peptidlerine karşı oluşan otoantikolardır.

Antikeratin antikor ve antiperinükleer faktörün de bulunduğu antiflaggrin antikorları ailesinin bir üyesi olan anti-CCP, RA'nın başlangıç döneminde (ilk semptomlardan 3-6 ay sonra) hastaların %50-60'ında bulunur. Anti-CCP, artrit başlamadan yıllar önce serumda tespit edilebilir [65]. Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu belirtilmiştir [66].

Çeşitli çalışmalarda anti-CCP pozitif erken RA hastalarında negatif olanlara göre daha fazla eroziv hastalığın geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca anti-

CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre önemli derecede daha fazla radyolojik hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Schellekens ve arkadaşları 2 yıllık takip sonunda anti-CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak bulmuşlardır [67].

Anti-CCP pozitif olan RA'lı olgularda radyolojik olarak eklem hasarı, negatif olanlara göre daha belirgindir. Bu, anti-CCP antikollarının prognoz açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu antikolların belirli aralıklarla ölçülmesi klinik takipte yararlı olabilir. Romatoid artritli olgularda yapılan bir çalışmada anti-CCP ve IgM-RF parametreleri karşılaştırılmış ve IgM RF'nin anti-CCP'ye göre daha duyarlı (%62) fakat daha az özgül (%84) bir test olduğu saptanmıştır. Anti-CCP reaktivitesi ile erken evredeki artrit arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır [68].

RA'in erken tanısı için yapılan klinik çalışmalarda kalıcı artrit ile en güçlü korelasyonun anti-CCP pozitifliği ve semptomların devamlılığı arasında olduğu gösterilmiştir. Artrit olgularında erken evrede anti-CCP ile korelasyonun anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu da anti CCP'nin erken evrede tanı kriteri olarak kullanılabilmesini desteklemektedir. Erken dönemde hastalara RA tanısı koyabilmek, tedavi stratejisinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Gerekirse çok güçlü bir tedavi uygulanarak eklem hasarının ilerlemesi geciktirilebilir ve hastalığın prognozu iyileştirilebilir.

Erken evrede RA'nın, poliartritli olgulardan ayırıcı tanısında anti-CCP'in IgM-RF ile birlikte bakılması tek başına IgM-RF'e göre daha değerlidir. Anti-CCP testinin özgüllüğünü sağlayan bir diğer kriterin RA'da inflamasyon bölgesinde antijen cevabına karşı olgunlaşan anti-CCP'ye özgü B lenfosit hücrelerinin varlığı olduğu ileri sürülmektedir. Anti-CCP pozitif RA'lı olguların sinovyal sıvılarından alınan örneklerde B lenfositlerin spontan olarak anti-CCP antikolları ürettiği tespit edilmiştir. Periferik B lenfositler veya anti-CCP negatif olguların sinovial sıvısındaki B lenfositler ise bu antikolları üretmezler.

RA'in erken evresinde anti-CCP antikolları ile IgM-RF parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüğünü incelemek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır.

Anti-CCP, RA'da erken tanı koyulması ve sinoviti olan hastalarda erken dönemde RA'nın saptanmasının yanısıra RA'nın SLE gibi diğer bağ dokusu hastalıklarından da ayırıcı tanısında değerli bir parametredir. Yapılan tüm çalışmalar sitrülün antijenlerinin RA'nın tanısında, prognozunda ve tedavinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmektedir [68, 69].

RA'da otoantikörlerin patojenik özellikleri hala tartışılmaktadır. Sitrülün peptidleri ve diğer antijenler RA'nın erken tanısında ve prognoz tayininde kullanılabilir. Bunlar içerisinde özellikle siklik sitrülün peptidleri ELISA yöntemiyle kolayca tayin edilebilmesi nedeniyle ön planda yer alır. Spesifikliğı, eroziv formu önceden saptayabilme özelliğı ve çok erken dönemde RA tanısına imkan vermesi nedeniyle siklik sitrülüne peptidlerinin RA için başlıca serolojik test olma potansiyeli yüksektir.

2.5.3.2.1. Romatoid artritte anti-CCP'nin prediktif değeri

RA'da oluşabilecek kalıcı sakatlıkların önüne geçebilmek için erken müdahale ve etkili bir tedavinin planlanması çok önemlidir. Net olarak ortaya konmuştur ki, Anti-CCP RA'nın kesin ve erken tanısında çok yararlıdır ve hastalığın takibinde ve tedavisinde kritik öneme sahiptir.

Hiçbir şikayeti olmayan kan donörlerinde yapılan hastalık öncesi çalışmalarda, RA klinik semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce Anti-CCP ve RF'nin her ikisinin de tespit edilebildiğı gösterilmiştir. Rantapa ve arkadaşlarının kan donörü olarak kan veren ve henüz RA semptomları başlamamış kişilerde yaptıkları çalışmada, ileride RA gelişen 83 kişinin 27'sinde (%33.7'sinde) hastalık başlamadan önce Anti-CCP pozitif saptanmıştır. Anti-CCP varlığının saptanması ile yakınmaların başlaması arasında geçen süre ortalama 2.5 yıl olup, bir hastada 9 yıl öncesine kadar uzandığı görülmüştür [70]. Nielen ve arkadaşları, 79 hastayı, RA oluşumundan 5 yıl önce incelemişler ve Anti-CCP'nin RA gelişimini tahmin etmede duyarlılığını %29 ve özgüllüğünü %99.5 saptamışlardır[71].

Yapılan alışmalarda RA başlangıcından 2 yıl önce OE ve Anti-CCP2 kombinasyonunun duyarlılığı %37, özgüllüğü %98 bulunmuştur. Yapılan logistic progresyon testleri ve multivaryant analizlerinde Anti-CCP2'nin tahmin edici değeri çok daha yüksek saptanmıştır. Hastalık gelişim riskini yansıtan Odds ratio (OR), Anti-CCP için 15.9 iken RF için 6.8,OE için 2.35 bulunmuştur.

2.5.3.2.2. Romatoid Artrit Dışındaki Romatolojik Hastalıklarda Anti-CCP'nin Yeri

SLE hastalarında Anti-CCP prevalansı yaklaşık %9 olarak saptanmıştır. Özellikle poliartritle gelen hastalarda, RA ile SLE'nin ayırıcı tanısında zorluk olabilmektedir [72]. Primer Sjögren Sendromlu hastaların yaklaşık %5'inde Anti-CCP bulunduğunu gösterilmiştir [73]. Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda, RF pozitiflerde Anti-CCP %77 pozitifken, RF negatif olanlarda Anti-CCP sadece %2 pozitif bulunmuştur. [74]. Kronik hepatit C enfeksiyonunda ve Wegener granulo-matoziste %1, Ankilozan Spondilitte %3, Psöriatik Artritte %8 oranında Anti-CCP pozitifliği saptanmıştır [75].

2.5.4. Biyokimyasal Testler

RA' da laboratuvar testleri ilaç seçimi ve takibinde yan etkilerini değerlendirmek açısından gerekmektedir. Rutin yapılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri genellikle normaldir.

2.5.5. Sinovyal Sıvı Analizi

Sinovyal sıvı aktif hastalık döneminde artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm³ 'te 5.000-50.000 arasında ve çoğunluğu nötrofillerden oluşmaktadır. Genellikle glukoz düzeyi serumdan düşüktür ve protein miktarı %3.5 mg'in üzerindedir. Müsin

pıhtı testi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyon açısından kültür gerekmektedir [76, 77].

2.6. ROMATOİD ARTRİTTE TANI

RA tanısı koymak için bir laboratuvar altın standardı bulunmamaktadır. Romatoid faktörün pozitif olması ve diğer laboratuvar bulguları da RA için özgün değildir. Tanı için radyolojik bulgular da önem taşımaktadır. Tanıdaki bu zorluklar nedeni ile tanı; klinik ve laboratuvar bulguların varlığı ve yokluğundan oluşan kombinasyonlara dayanılarak oluşturulan tanı kriterlerine göre konulmaktadır. ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) tarafından 1958 yılı kriterleri 1987 yılında revize edilmiştir [78]. Sınıflama kriterlerinin amacı klinik çalışmalara uygun hastaları saptamaktır. Ancak bu kriterler geçerliliğini kaybetmeye yüz tutmuştur [79]. Bu nedenle 2010 yılında ACR ve Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği' nin (EULAR) yaptıkları ortak çalışmanın sonunda yeni RA sınıflama kriterlerini yayınlanmıştır [80].

Tablo 1. 1987 ACR tanı kriterleri

Kriterler	Tanımlama
1. Sabah tutukluğu	Eklemler ve çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit	Doktor tarafından gözlenen en az üç eklem bölgesinde (14 muhtelif alan içinde; sağ ve sol PİF eklemler, MKF eklemler, el bileği, dirsek, diz, ayakbileği ve MTF eklemleri) yumuşak doku şişliği veya sıvı
3. El eklemlerinde artrit	El bilekleri, MKF veya PİF eklemlerinden en az birinde şişlik
4. Simetrik artrit	Vücudun iki yanında (bilateral) aynı eklem bölgelerinin aynı anda tutulması (PİF, MKF, MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir).
5. Romatoid nodüller	Doktor tarafından belirlenen kemik veya ekstansör yüzeyler veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
6. Serum romatoid faktör pozitifliği	Herhangi bir metodla gösterilen anormal miktarda serum romatoid faktörü. Normal kişilerin %5'inden azında pozitif olabilir.
7. Radyolojik değişiklikler	Posteroanterior el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklik olarak kabul edilen erozyon veya eşit olmayan dekalsifikasyon bulguları (tutulan eklem içinde veya yakın bölgelerinde)

Bu kriterlere göre bir hastanın RA olduğunu söyleyebilmek için yedi kriterden en az dördü bulunmalıdır. İlk dört kriter en az altı haftadır mevcut olmalıdır. Ancak bu kriterlerin bazı sınırlamaları vardır (Tablo 2); hastalık tanısı için kabul görmektedir ancak aşikar RA'lı hastaları ayırt ederken, erken tedaviden fayda görebilecek hastaları tanımlamaması dezavantajdır [80].

Tablo 2. 1987 ACR tanı kriterlerinin kısıtlılıkları

Kriterler	Kısıtlılıklar
1. El eklemlerini içeren üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit, simetrik tutulum ve sabah tutukluğu	Diğer bulgular olmaksızın tanı için yeterince spesifik ve sensitif değildir.
2. Romatoid nodüller	Daha iyi ve erken hastalık kontrolü, görülme sıklığını azaltır.
3. Serum RF pozitifliği	Daha iyi tanısal gücü olan farklı serum markerları saptandı.
4. Radyolojik değişiklikler	İdeal tanı ve tedavi erozyon oluşmadan başlamalıdır.

Modern tedavilerin amacı hastaların, 1987 kriterlerinde tanımlanan kronik, eroziv hastalık evresine ulaşmasını önlemektir. Bu nedenle, ACR ve EULAR, RA sınıflaması için yeni bir yaklaşım geliştirmişlerdir. Bu yeni kriterlerin amacı hastalığın erken evrelerindeki bireyleri ve kronikleşme ve eroziv hasarın ortaya çıkma riskine sahip hastaları tanımlamak, hastalık modifiye edici tedavi temelini oluşturmak ve ileri evredeki hastaları gözden kaçırmayacak kurallar ortaya koymaktır. 2010 yılında ACR-EULAR işbirliği ile hazırlanan yeni RA sınıflama kriterleri yayınlandı [80], (Tablo 3).

Tablo 3. 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterleri

	Puan
1. Tutulan eklem sayısı	
• 1 orta-büyük eklem	1
• 2-10 orta-büyük eklem	2
• 1-3 küçük eklem (±büyük eklem)	3
• 4-10 küçük eklem (±büyük eklem)	4
• >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2. Seroloji	
• RF (-),CCP (-)	0
• Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
• Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
3. Akut faz reaktanları	
• Normal CRP ve normal ESR	0
• Yüksek CRP veya yüksek ESR	1
4. Semptomların süresi	
• < 6 hafta	0
• >6 hafta	1

Bu kriterlere göre 6 ve üzeri puan alan hastalara RA tanısı konulur. Yeni ACR/EULAR sınıflama kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken DMARD tedavisinden fayda görecektir hastaları tanımlamayı sağlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU

Bu çalışmada birinci derece akrabası RA olan bireylerde sağlıklı popülasyona göre anti-CCP, RF pozitiflik oranları ve 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerini karşılama oranları ile anti-CCP ve RF ile sigara kullanımı arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamız Ekim 2013 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nca yapılmıştır. Çalışma için AÜTF etik kurulundan izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD/Romatoloji Polikliniği'nde takipli 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterlerine göre tanı almış, 18-65 yaş arasındaki Romatoid Artritli 100 hasta, birinci derece akrabası RA olan 100 birey ve kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı olarak benzer 100 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olanlar, RF'yi etkileyebilecek sistemik lupus eritematozisi, malignitesi, aktif-kronik enfeksiyonu (osteomyelit, tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit vs.) olan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan RA hastaları ile yakınları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma grubu; başvuru anında olmak üzere 1 kez değerlendirildi. Başvuru anında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapılarak tüm RA'li hastalar ilk yakınmanın ne zaman başladığı, tanı zamanı, hassas ve şiş eklem varlığı, başka bir otoimmün hastalığı olup olmadığı ve sigara kullanıp

kullanmadıkları yönünden sorgulanarak kaydedildi. Aynı şekilde birinci derecede akrabası RA olan grup ile sağlıklı gönüllerinin oluşturduğu kontrol grubu da ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi, sigara kullanıp kullanmadıkları paket/yıl olarak kaydedildi.

Romatoid Artritli hastaların poliklinik rutin kontrollerinde bakılan sedimentasyon, CRP, anti-CCP ve RF değerleri sistemden kaydedildi, birinci derece akrabaları RA olan ile kontrol grubundaki hastalardan sedimentasyon, CRP, anti-CCP ve RF istendi, birinci derece akrabaları RA olan gruptaki hastalar RA 2010 ACR/EULAR Klasifikasyon Kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterlere göre hastaların anti-CCP, RF, sedimentasyon ile CRP düzeyleri kaydedildi, eklem tutulumu olup olmadığı (sinovit bulguları) değerlendirilerek, sinovit tespit edilen hastalar ileri tetkiklerinin yapılması amacıyla FTR/Romatoloji polikliniğine yönlendirildi. Eklem tutulumu ve seroloji RA 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre puanlandı. En az bir eklemden sinoviti olan ve 6-10 arası puan alan hastalar sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa Romatoid artrit olarak kabul edildi. Tüm gruplardaki hastalara, sigara kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa ne kadar zamandır ve ne kadar kullandıkları sorularak paket/yıl olarak kaydedildi.

RF \leq 14 IU/ml negatif olarak, RF $>$ 14 IU/ml pozitif olarak değerlendirildi. Anti-CCP \leq 20 IU/ml negatif, $>$ 20 IU/ml pozitif olarak değerlendirildi. Sedimentasyonun normal değerleri 0-25 mm/saat olarak alındı, $>$ 25 mm/saat yüksek olarak değerlendirildi. CRP'nin normal değeri 0-3 mg/L olarak alındı, $>$ 3 mg/L yüksek olarak kabul edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde tek yönlü varyans analizi, ki-kare testi, Kruskal Wallis Varyans analizi, Mann Whitney U testi, Wilcoxon signed ranks testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 100 Romatoid artritli, birinci derece akrabası romatoid artrit olan 100 kişi ve kontrol grubu olarak 100 sağlıklı gönüllü olgu alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 18 ile 65 yaş arasında değişmekteydi. Toplam 300 olgunun 222'si kadın, 78'i erkekti. 100 RA'lı hastanın 31 tanesinin 52 birinci derece akrabası çalışmaya dahil edildi. Birinci derece akrabası RA olan 48 kişinin RA'lı akrabaları çeşitli nedenlerden dolayı (65 yaşından büyük olma, 18 yaşından küçük olma, hastaneye gelmeyi kabul etmeme, şehir dışında yaşama, diğer tıbbi nedenlere bağlı morbitide nedeniyle hastaneye gelememe, yaşayan birinci derece akrabanın olmaması vs.) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Romatoid artrit tanısı olan 100 kişi Grup 1
Birinci derece akrabası Romatoid artrit olan 100 kişi.....Grup 2
Kontrol grubu olan 100 kişi.....Grup 3
olarak adlandırıldı.

Tablo 4: Yaş değişkeninin gruplara göre dağılımı

	RA'li hastalar Grup 1 (n=100) Ort. ± SS	Birinci derece akrabaları RA olanlar Grup 2 (n=100) Ort. ± SS	Kontrol Grup 3 (n=100) Ort. ± SS	P
Yaş	51,10 ± 10,024 (min:21, max:65)	35,28 ± 10,247 (min:18, max:65)	35,70 ± 10,24 (min:18, max:63)	0,000

Üç grubun yaş ortalamalarında farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Farklılık Romatoid Artritli hastaların olduğu grup 1'den kaynaklanmaktadır. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması hem grup 2'den hem de grup 3'den daha yüksektir.

Tablo 5: 3 grubun yaş değişkeni açısından birbiri ile karşılaştırılması

	Ortalama fark	p değeri
Grup 1→ Grup 2	15,820	0,000
Grup 1→ Grup 3	15,400	0,000
Grup 2→Grup 1	-15,820	0,000
Grup 2→Grup 3	-0,420	1,000
Grup 3 →Grup 1	-15,400	0,000
Grup 3→Grup 2	0,420	1,000

Grup 1 ile grup 2 ve grup 1 ile grup 3 arasında yaş ortalamaları bakımından $p < 0,0001$ olup gruplar arasında fark vardır. Grup 2 ile grup 3 arasında $p > 0,005$ olup gruplar arasında fark yoktur.

Tablo 6: Cinsiyet değişkeninin gruplara göre dağılımı

Grup 1		Grup 2		Grup 3		p						
Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek							
n	%	n	%	n	%							
85	85	15	15	69	69	31	31	68	68	32	32	0,009

Üç grubun cinsiyet dağılımları farklıdır ($p < 0,01$). Bu farklılık grup 1'den kaynaklanmaktadır. Grup 1'de kadın hasta yüzdesi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Grup 2 ve grup 3 arasında cinsiyet dağılımı bakımından fark yoktur ($p > 0,05$).

Tablo 7: Sedimentasyon değişkeninin gruplara göre dağılımı

Grup	n	Ort. ± SS	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	100	28,06 ± 19,3965	25,000	1,7	107,0	0,000
Grup 2	100	13,110 ± 11,1318	10,000	1,0	51,0	
Grup 3	100	8,610 ± 6,4540	8,000	1,0	30,0	
Total	300	16,596 ± 15,7732	12,000	1,0	107,0	

Sedimentasyon ortalamaları her üç grupta da farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırma testi sonucunda her üç grubun da sedimentasyon değerleri birbirinden farklı bulunmuştur.

Tablo 8: CRP değişkeninin gruplara göre dağılımı

Grup	n	Ort.	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	100	10,096	13,2544	6,300	0,8	81,2	0,000
Grup 2	100	4,437	7,2336	1,150	0,8	49,5	
Grup 3	100	3,101	3,9163	1,350	1,0	22,9	
Total	300	5,878	9,4761	2,500	0,8	81,2	

Üç grubun CRP ortalamaları farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılık grup 1'den kaynaklanmaktadır. Grup 1'deki hastaların CRP ortalamaları hem grup 2 hem de grup 3'den anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 9: Romatoid Faktör (RF) değişkeninin gruplara göre dağılımı

	Romatoid Faktör (RF)			
	Negatif (≤ 14 IU/ml)		Pozitif (> 14 IU/ml)	
	n	%	n	%
Grup 1	50	50	50	50
Grup 2	94	94	6	6
Grup 3	99	99	1	1
P	0,000			

Üç grubun Romatoid Faktör (RF) pozitif ya da negatif olma oranları farklıdır ($p<0,001$). Bu farklılık grup 1'den kaynaklanmaktadır. Grup 1'deki RA'lı hastalarda RF pozitifliği görülmesi diğer gruplara göre anlamlı yüksektir. Grup 2 ile grup 3 arasında RF pozitiflik ya da negatiflik oranları bakımından fark yoktur ($p=0,118$, $p>0,05$).

Tablo 10: Sigara kullanım oranlarının gruplara göre dağılımı

Sigara			
	Kullananlar	Kullanmayanlar	Total
Grup 1	%16 (n=16, 5E, 11K)	%84 (n=84, 10E, 74K)	%100 (n=100)
Grup 2	%36 (n=36, 18K, 18E)	%64 (n=64, 51K, 13E)	%100 (n=100)
Grup 3	%41 (n=41, 23K, 18E)	%59 (n=59, 45K, 14E)	%100 (n=100)
Total	%31 (n=93)	%69 (n=207)	%100 (n=300)

Tablo 11: RF ile sigara kullanımı arasındaki ilişki

RF			
	Sigara içen	Sigara içmeyen	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Grup 1	40,012 ± 28,87	143,002 ± 810,87	>0,05
Grup 2	13,194 ± 25,16	16,898 ± 43,65	>0,05
Grup 3	9,000±0,00	11,732 ± 20,98	>0,05

Her üç grup RF ile sigara kullanımı arasındaki ilişki açısından ayrı ayrı incelediğinde hiçbir grupta istatistiksek olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Tablo 12: Anti- CCP ile sigara kullanımı arasındaki ilişki

Anti-CCP			
	Sigara içen	Sigara içmeyen	P
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Grup 1	715,356 ±1221,09	232,586±811,5201	0,319
Grup 2	79,956 ± 423,78	13,222 ± 25,6319	0,682
Grup 3	10,388 ± 1,8054	10,454 ± 2,0166	0,919

Anti-CCP ortancaları her bir grupta ayrı ayrı sigara içenlerle içmeyenler arasında karşılaştırıldı. Hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Anti- CCP'nin gruplara göre pozitiflik negatiflik oranları

CCP	Negatif ($\leq 20,0$)	Pozitif (>20)
Grup 1	%59	%41
Grup 2	%97	%3
Grup 3	%100	%0
Total	%85,3 (n=256)	%14,7 (n=44)

Her 3 grup ki-kare testi ile değerlendirildiğinde $p<0,001$ olup gruplar arasında fark vardır. Ancak grup 2 ve grup 3 arasında ki-kare testi uygulandığı zaman $p=0,246$ olup $p>0,005$ 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Grup 2 ile grup 3 arasında anti-CCP düzeyleri, CRP, RF ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel fark bulunmamasına rağmen grup 2'ye dahil olan 3 hastaya ACR/EULAR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı konulmuştur. Bu hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, sigara kullanım özellikleri tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 14: ACR/EULAR tanı kriterlerine göre tanı almış grup 2'deki hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile sigara kullanım özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	CCP	RF	CRP	ESH	Tutulan eklem sayısı	Semptom süresi	Sigara kullanımı
EA	48	Erkek	2552	160	16	20	3 (1 büyük, 2 küçük)	>6 hafta	40 paket/yıl
AA	26	Kadın	9,4	44,2	16,3	32	3 (3 küçük)	>6 hafta	0 paket/yıl
BB	18	Kadın	213	346,1	34	29	2 (1 büyük, 1 küçük)	>6 hafta	0 paket/yıl

Grup 2'de 6 hastada RA dışında (1 hastada Psöriazis, 1 hastada Sjögren Sendromu, 2 hastada Ankilozan spondilit, 1 hastada FMF, 1 hastada ise Hashimoto Tiroditi) otoimmün hastalık varlığı tespit edilmiştir.

Toplam 100 RA hastasının RF ve anti-CCP sonuçları retrospektif olarak sistemden taranarak tedavi öncesi ve sonrasında bu değerlerde fark olup olmadığı araştırıldı. 57 hastanın sistemde kayıtlı ilk ve son bakılan RF, 41 hastanın da ilk ve son bakılan anti-CCP değerlerine ulaşıldı.

Tablo 15: Tedavi öncesi ve sonrası RF değerleri

	Ort. ± SS	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
İlk RF	236,16±576,107	62,00	9	3210	,000
Son RF	54,90±104,364	21,00	8	669	

İlk bakılan ile son bakılan RF değerleri arasında $p<0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Son bakılan RF değerleri eski ölçümlerden istatistiksel olarak daha düşük bulundu.

Tablo 16: Tedavi öncesi ve sonrası Anti-CCP değerleri

	Ort.±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
İlk anti-CCP	418,04±842,885	84,00	1,0	3489	,000
Son anti-CCP	286,49±719,273	20,00	3,0	3308	

İlk bakılan ile son bakılan anti-CCP değerleri arasında $p<0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Son bakılan anti-CCP değerleri eski ölçümlerden istatistiksel olarak daha düşük bulundu.

Bu sonuçlar etkin tedavi alan hastalarda anti-CCP ve RF değerlerinin düştüğünü göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Romatoid Artrit (RA) eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici destrüksiyona yol açan sistemik bir hastalıktır. RA'nın primer nedeni bilinmemekle beraber patogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. RA; etyolojisi heterojen olan ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalıktır [1]. Eklemlerde destrüksiyonla giden bir hastalık olduğu için erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. RA etyopatogenezinde genetik faktörlerin ve çevresel faktörlerden sigara kullanımının rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmaya birinci derece akrabaları Romatoid artritli olan 100 kişi alınmış ve anti-CCP, RF, sedimentasyon, CRP ve sigara kullanıp kullanmadıkları yönünden değerlendirilmiş ve romatolojik sorunu olmayan 100 sağlıklı bireyle aynı parametrelerle karşılaştırılmışlardır. Bu çalışma kapsamında birinci derece akrabaları RA olan grup ACR/EULAR 2010 tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmamıza ayrıca 1987 ACR kriterlerine göre RA tanısı konulmuş 100 hasta alınmış ve diğer gruptaki hastalarla anti-CCP, RF, sedimentasyon, CRP düzeyleri ve sigara ile anti-CCP arasındaki ilişki açısından karşılaştırılmıştır. Toplam 100 RA hastasının RF ve anti-CCP sonuçları retrospektif olarak sistemden taranarak tedavi öncesi ve sonrasında bu değerlerde fark olup olmadığı araştırıldı. 57 hastanın sistemde kayıtlı ilk ve son bakılan RF, 41 hastanın da ilk ve son bakılan anti-CCP değerlerine ulaşıldı.

Çalışmanın sonucunda RA'lı hastaların olduğu grupta kadın cinsiyet (%85) diğer iki gruba (RA'lı hastaların birinci derece akrabalarının olduğu grupta %69, sağlıklı gönüllülerin olduğu kontrol grubunda %68 kadın) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, diğer iki grup arasında cinsiyet açısından fark yoktur. RA'lı grupta yaş ortalaması (51,10) diğer iki gruba (akrabalarda 35,28, kontrol grubunda 35,70) göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Yaş ortalamasının RA'lı grupta yüksek olmasının nedeni; birinci derece akrabaları RA'lı olan grubun büyük çoğunluğunu RA'lı hastaların çocuklarının (%89'u) oluşturmasıdır.

RA'lı grupta diğer iki gruba göre anti-CCP, RF, sedimentasyon ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. RA'da en yaygın iki otoantikör RF ve anti-CCP'dir. RA teşhisinde hala altın standart olarak kabul edilebilecek bir laboratuvar göstergesi bulunmamakla birlikte RF (Ig G'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikörler) laboratuvar bulguları arasında tanı açısından en önemli göstergelerden biridir. Genel olarak RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-%85 arasında değişirken, spesifitesi %80 ile %90 arasında bir değer gösterir. Sağlıklı popülasyonun yaklaşık %5'inin serumunda RF tespit edilebilir. RF'nin düşük titrelerde pozitifliği 70 yaş üstü normal popülasyonda da %10-%25 arasında gözlenebilir [1]. Çalışmamızda RA'lı hasta grubunda RF pozitiflik oranını %50 olarak bulduk, bu oran yapılan diğer çalışmalarla benzerdir. Birinci derece akrabaları RA'lı olan grupta RF pozitiflik oranı (%6) kontrol grubuna (%1) göre yüksek bulunmuştur ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda RF pozitiflik oranı %1 olarak bulunmuş olup yapılan yayınlarda bu oran %5 olarak belirtilmiştir [1], bu çalışma daha geniş bir popülasyonda yapılacak olursa bizde aynı oranı bulacağımızı düşünmekteyiz.

RA'lı hastaların olduğu grupta CRP ortalama değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, birinci derece akrabaları RA olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sedimentasyon ortalama değerleri her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ancak bulunla birlikte sadece RA'lı hastaların olduğu grupta bulunan değerler normalin üzerindedir (RA'lı hastaların olduğu grupta sedimentasyon: 28,06, birinci derece akrabaların olduğu grupta:13,110, kontrol grubunda: 8,610).

Anti-CCP > 20 IU/ml değerini pozitif olarak kabul ettik. Yapılan çalışmalar sonucunda anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de

%68-75 olduğu bulunmuştur [66]. Rantapaa ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada RA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliği %70 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda RA'lı hastaların olduğu grupta %41 oranında anti-CCP pozitifliği saptandı. Biz çalışmamızda RA'lı hastaların ilk ve son bakılan anti-CCP değerlerini retrospektif olarak taradık ve anti-CCP değerleri arasında $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Son bakılan anti-CCP değerleri eski ölçümlerden anlamlı olarak daha düşüktür. Düşünmekteyiz ki bizim çalışmamızda anti-CCP değerlerinin düşük olmasının nedeni hastaların aldıkları etkin medikal tedavilerdir. Anti-CCP düzeyleri RA'lı grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, birinci derece akrabaları RA'lı olan grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Anti-CCP, RA'nın başlangıç döneminde (ilk semptomlardan 3-6 ay sonra) hastaların %50-60' ında normalden yüksek bulunur [65]. Biz birinci derece akrabası RA olan üç hastaya ACR/EULAR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı koyduk, bu hastalardan iki tanesinde anti-CCP değerlerini normalden yüksek, bir tanesinde normal sınırlarda tespit ettik. Araştırmamızın sonucunda erken RA'da hastaların %66,6'sında (2:3) CCP pozitif bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir hastada anti-CCP yüksekliği tespit edilmedi.

Çalışmamızda anti-CCP ve RF pozitifliği ile sigara kullanımı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. RA'lı hastaların olduğu grup, birinci derece akrabaları RA olan grup ve sağlıklı gönüllülerin olduğu kontrol grubu değerlendirilmiş, anti-CCP ve RF pozitifliği ile sigara kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır.

Bang ve arkadaşlarının Kore'de yapmış oldukları çalışmada sigara kullanımı ile RA arasında HLA-DRB1 ortak epitopu olan hastalarda ilişki bulunmuştur. Çalışmaya 1482 RA'lı hasta, 1119 kontrol alınmış, RA'lı hastaların olduğu grupta HLA-DRB1, anti-CCP ve RF bakılmıştır. Sonuçlarda OE alellerinin anti-CCP ve RF oluşumuna istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada DRB1*0901 aleli, anti-CCP antikoru ve RF varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanımı anti-CCP ve RF'den

bağımsız olarak RA gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanımı hem anti-CCP (+) RA (OR:2,22) hem de anti-CCP (-) RA (OR:2,8) ile hem RF (+) (OR:2,75) hem de RF (-) (OR:3,53) RA ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada sigara kullanımının anti-CCP ve RF pozitifliğinden çok bireylerdeki OE allelerinin varlığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Sigara kullanımı, RA'ya yatkınlığı OE çift alleli varlığında tek allel varlığına göre daha fazla artırmaktadır [81].

Barra ve ark.nın yapmış oldukları çalışmaya 80 RA'lı, RA'lı hastaların etkilenmemiş 50 birinci derece akrabası ve 20 sağlıklı kontrol alınmış. Kontrol grubuna göre birinci derece akrabalarda anti-CCP prevalansı (Akrabalarda %48, kontrol grubunda %10), OE alleli ile sigara içme oranı daha yüksekmiş [82]. Bizim çalışmamıza dahil olan 31 aileden 52 birinci derece akraba ile çalışmaya kendisi dahil olmayan RA'lıların 48 birinci derece akrabası alınmıştır. Birinci derece akrabası RA olan grubun büyük çoğunluğunu (%89) RA'lı hastaların çocukları oluşturmaktadır. RA etiolojisinde genetik faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle ortak genlerin çocuk ve ebeveynlere göre daha fazla olduğu kardeşlerin çalışmaya alınması sonuçları değiştirebilir. Bizim çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklardan birisi budur.

Too ve ark.nın Malezya'da yapmış oldukları çalışmaya 1056 RA'lı hasta ve 1016 sağlıklı gönüllü alınmış. Sigara içenlerde CCP pozitifliği içmeyenlere göre OR:4,1 bulunmuş, bu artmış risk hem kadın hem de erkekde görülmüş, kadınlarda sigara içimi daha az bulunmuş. Bu çalışmada OE allelerinin varlığında sigara ile anti-CCP pozitifliği arasında ilişki saptanmış, sigara içimi ile anti-CCP (-) RA gelişimi arasında ilişki bulunamamış [83].

Scott ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada sigara kullanımı ile RA gelişimi arasında erkeklerde ilişki saptanmış, kadınlar da ise ilişki bulunamamıştır, bu çalışmanın sonucuna göre sigara kullanımı RA gelişimi açısından kadınlarda prediktif değildir[84]. Ancak Sugiyama ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta-analizde 1966 ile 2006 arasındaki 66 çalışma

derlenmiş, RF (+) erkek ve ağır sigara içicileri başta olmak üzere sigara içmek RA için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ağır sigara içicisi ≥ 20 paket/yıl, ağır olmayan <20 paket/yıl olarak kabul edilmiştir. Sigara içen erkek RA'lılarda içmeyen erkek RA'lılara göre risk 2 kat, kadınlarda ise risk 1,3 kat daha fazla bulunmuştur. Geçmişte içmiş olmakla, hala içiyor olmak arasında fark bulunmamış, her iki cinsiyette de ağır içicilerde risk aynı olarak tespit edilmiştir [85].

Hair ve ark.nın yapmış olduğu prospektif çalışmada sigara kullanımı ve vücut kitle indeksinin RA gelişiminde etkisi olup olmadığı araştırılmış. Artraljisi ve/veya RA açısından pozitif aile hikayesi olan, kan tetkiklerinde IgM-RF ve/veya ACPA pozitif olan ancak fizik muayenede artriti olmayan 55 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Çalışmaya alınan hastaların 51'inde artralji varmış, 4'ü ise birinci derece RA'lı akrabaya sahipmiş. Ig M-RF, Ig-M ELISA ile ACPA, anti-CCP2 ELISA ile değerlendirilmiş. Sigara kullanımı içenler ve hiç içmeyenler olarak, vücut kitle indeksi <25 (normal) ve ≥ 25 kg/m² (aşırı kilolu) olarak değerlendirilmiş. 19 bireyde Ig-M RF (+), 22 bireyde anti-CCP (+), 14 bireyde ise her ikisi de pozitifmiş, bireyler 27 ay izlenmiş, 55 kişinin 15' inde (%27) ortalama 13 ay sonra artrit gelişmiş. Bu 15 hastanın 11 tanesi 2010 ACR/EULAR kriterlerini başlangıçta karşılıyormuş, sonra 11 kişiden 6'sı 27 aylık takip sonucunda 1987 kriterlerini karşılamış. Artrit geliştiren grupta sigara içme ve fazla kilolu olma oranı daha yüksek bulunmuş. Artrit gelişenlerin %93'ü (n:14), gelişmeyenlerin %53'ü (n:21) sigara içmekteymiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Otoantikör pozitif kişilerde sigara içmek RA için risk faktörüdür. Çalışmalarında anti-CCP pozitifliğinden bağımsız olarak sigara risk faktörü olarak bulunmuş. Anti-CCP pozitifliğini tek başına risk faktörü olarak RA gelişiminde tanımlayamamışlar. Hiç sigara içmemiş ve normal kilolularda artrit gelişme riski %2'ymiş [86]. Bu da bize yaşam tarzı değişikliğinin artrit gelişmesini engelleyebileceğini gösterir.

RA'lı hastaların %40'ında HLADRB1 pozitifdir ve bu gen RA'ya yatkınlığa yol açan major gen lokusudur. PTPN22 ikinci en sık yatkınlık oluşturan gendir. PTPN22 geni 1q13 lokusunda yer alır. Bugüne kadarki

çalışmalarda özellikle erkeklerde en önemli çevresel risk faktörünün sigara olduğu gösterilmiştir. Sigara içimi RF pozitifliğini ve ayrıca RA hastalık şiddetini de artırmaktadır. Etki sigara içme süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda HLADRB1-OE, PTPN22 ve sigara, RA'ya yatkınlığa yol açan faktörler olarak bulunmuştur. Morgan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya 6 farklı merkezden 5020 RA'lı hasta ve 3759 sağlıklı kontrol ile 1958 doğumluların olduğu kohorttan 357 sağlıklı kontrol alınmıştır. Sigara içme verileri 2703 RA'lı ile 1396 kontrol hastasından alınmıştır. Bireyler hayatının bir döneminde sigara içmiş olanlar ve hiç içmemiş olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Ig G anti-CCP düzeyine tek sefer ELISA ile bakılmış, RF \geq 40, anti-CCP \geq 5,5 ise bu değerler pozitif olarak alınmıştır. Hafif içici 10 paket/yıldan daha az, orta içici 10-30 paket/yıl, ağır içici de 30 paket/yıldan fazla olanlar olarak alınmıştır. RA'luların %72'si kadın, %72'sinde RF, %67'sinde anti-CCP pozitif, %70'inde eroziv artrit, %34'de romatoid nodül bulunmuştur. PTPN22, anti-CCP pozitif hastalarda RA ile ilişkili, RF'den ise bağımsız bulunmuştur. PTPN22'nin RA ile ilişkisi anti-CCP negatif hastalarda pozitiflere oranla daha zayıf bulunmuştur. PTPN22 1852A allelinin homozigot olma sıklığı hem hastalarda hem de kontrollerde düşüktür, ancak iki allel varlığı ile RA arasındaki ilişki tek allel varlığına göre daha kuvvetli bulunmuştur. Bu çalışmada HLA-OE allellerinin RA ile ilişkili olduğu gösterilmiş, anti-CCP ve/veya RF pozitif RA ile ilişki negatif RA'ya göre daha yüksek bulunmuştur. Paket/yıl sigara içiciliğine bakıldığında ağır içicilerde antikor pozitifliği daha fazla bulunmuştur [87].

Sigaranın paket/yıl sayısı arttıkça RA gelişme riski de artmaktadır [88].

Arlestig ve ark.nın yapmış oldukları çalışmaya birden fazla bireyin etkilenmiş olduğu toplam 51 aileden 163 RA'lı hasta ile bunların 157 etkilenmemiş birinci derece akrabası ve sağlıklı 100 birey kontrol grubu olarak alınmış. (Çalışmaya alınan 51 aileden herbirinde birden fazla RA hastası bulunmaktaymış, ayrıca bu ailelerin etkilenmemiş birinci derece akrabaları da çalışmaya alınmış.) Anti-CCP'nin Ig G, A, M ve RF 'nin Ig A ve M isotiplerine bakılmış. RA'lı grupta hem etkilenmemiş birinci derece

akrabalara hem de kontrol grubuna göre, birinci derece akrabalarda da kontrol grubuna göre bu isotipler anlamlı olarak yüksek bulunmuş. RA'lı hastalarda Ig G pozitifliği, RA'lı hastaların birinci derece akrabalarının olduğu grupta Ig A ve M pozitifliği daha fazlaymış. RA'lı hastalarda HLA-OE ve PTPN22 varlığı RA'lı hastaların akrabalarının olduğu gruba göre anlamlı olarak yüksekmiş. Sigara kullanan birey sayısı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark yokmuş. HLA-OE pozitif olan RA'lı hastalarda sigara kullanımı tüm anti-CCP ve RF isotipleri ile anlamlı olarak ilişkili saptanmış, akrabaların olduğu grupta ise bu ilişki gösterilememiş [89].

Sonuç olarak literatürde de yer alan çalışmalarda [81-83, 87, 89] HLADRB1 OE alleli varlığında sigara ile RA arasında ilişki saptanmıştır, sigara kullanımı anti-CCP ve RF'den bağımsız olarak RA gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [81]. HLADRB1 OE alleli RA'lı hastaların %40'ında bulunmaktadır [89]. Bizim çalışmamızda HLADRB1 OE bakılmadığı için sigara ile RA gelişimi arasındaki ilişki konusuna ışık tutamamaktayız. Bunun aksine literatürde otoantikör (anti-CCP, RF) pozitifliği ile sigara arasında erkeklerde [84], ağır içicilerde her iki cinsiyette de [85,88] RA gelişimini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

- 1) RA hastalarında, birinci derece akrabaları RA olan bireyler ve sağlıklı kontrollere göre CCP, RF, sedimentasyon ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Birinci derece akrabası RA olan grup ile kontrol grubu arasında bu parametreler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 2) RA hastalarının olduğu grupta kadın cinsiyet (%85), diğer iki gruba göre (akrabalarda %69, kontrol grubunda %68) ve yaş ortalaması (51,10) diğer iki gruba (akrabalarda 35,28, kontrol grubunda 35,70) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- 3) Sigara kullanımı ile RF ve CCP değerleri arasında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- 4) RA'lı hastalarda CCP pozitiflik oranı %41, RF pozitiflik oranı %50 olarak saptanmıştır.
- 5) Birinci derece akrabası RA olan 3 kişiye 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı konulmuştur.
- 6) Erken RA hastalarında CCP pozitiflik oranı %66,6 bulunmuştur.
- 7) RA hastalarının ilk bakılan RF ve anti-CCP değerlerine göre tedavi sonrası bakılan değerlerde anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- 1) Çalışmaya katılan RA'lı hastaların hepsinin birinci derece akrabalarının çalışmaya alınamama
- 2) Çalışmaya katılan birinci derece akrabası RA olan bireylerin büyük çoğunluğunun (%89) RA'lı hastaların çocukları olması
- 3) RA hastaların büyük çoğunluğunun sigara içmemesi
- 4) HLA-DRB1 OE alleline bakılamaması

7. KAYNAKLAR

1. Ergin, S., *Romatoid Artritte Etyopatogenez ve Patoloji*, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ş., Editor. 2012: Ankara. p. 457-468.
2. Hochberg, *Romatoid artritin klinik özellikleri*, in *Romatoloji*, Hocberg, Editor. 2011. p. 763-772.
3. Kutsal, Y. and M. Beyazova, *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2011.
4. MacGregor, A.J., *Sınıflandırma ve epidemiyoloji*, in *Romatoloji*, Hocberg, Editor. 2011. p. 755-761.
5. Gregersen, P.K., J. Silver, and R.J. Winchester, *The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1987. 30 (11): p. 1205-13.
6. Zvaifler, N., ed. *Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions*. 12 ed., ed. W.K. DJ McCarty. 1993: Pennsylvania. 723-736.
7. Albani, S. and D. Carson, *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.*, in *Arthritis and Allied Conditions.*, W. Kopman, Editor. 1992, Williamsand Wilkins. p. 979–992
8. Firestein, G., *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2006.
9. van de Sande, M.G., et al., *Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase*. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70 (5): p. 772-7.
10. Lipsky, P., *İç Hastalıkları Prensipleri* Harrison, Editor. 2004, Nobel Kitabevi.
11. Caliskan, R., et al., *The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection*. *Rheumatol Int*, 2005. 26 (1): p. 7-11.

12. Karlson, E.W., et al., *Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. 69 (1): p. 54-60.
13. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Ann Rheum Dis, 2003. 62 (9): p. 835-41.
14. Costenbader, K.H., et al., *Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking*. Arthritis Res Ther, 2008. 10 (3): p. R52.
15. Kallberg, H., et al., *Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis*. Am J Hum Genet, 2007. 80 (5): p. 867-75.
16. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. 54 (1): p. 38-46.
17. Firestein, G., *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, S. Ruddy, E. Harris, and C. Sledge, Editors. 2001. p. 921-966.
18. McCarty, D., *Clinical picture of rheumatoid arthritis*, in *Arthritis and allied conditions*, D. McCarty, Editor. 1993. p. 781-809.
19. Rindfleisch, J.A. and D. Muller, *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis*. Am Fam Physician, 2005. 72 (6): p. 1037-47.
20. Jorgensen, C. and J. Sany, *Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheum 1994 (12): p. 435-41.
21. Wildler, R., *Rheumatoid Arthritis, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis.*, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, R. Schumacher, Editor. 1993: Atlanta.

22. Harris, E., *Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*, in *Textbook of Rheumatology*, W. Kelley, et al., Editors. 1993: Philadelphia. p. 833-73.
23. Wislowska, M., *[Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]*. *Przegl Lek*, 1996. 53 (10): p. 755-60.
24. Sato, K., *Th17 cells and rheumatoid arthritis--from the standpoint of osteoclast differentiation*. *Allergol Int*, 2008. 57 (2): p. 109-14.
25. Al-Shukaili, A.K. and A.A. Al-Jabri, *Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. What is the link?* *Saudi Med J*, 2006. 27 (11): p. 1642-9.
26. Vervoordeldonk, M.J. and P.P. Tak, *Cytokines in rheumatoid arthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2002. 4 (3): p. 208-17.
27. Direskeneli, H., *Romatoid Artrit Etiyopatogezi*, ed. V. Hamuryudan. 2002, Ankara.
28. GümüŖdiŖ, G., *Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit*, in *Klinik Romatoloji El Kitabı*, G. GümüŖdiŖ and E. DoğanavŖargil, Editors. 2003: İzmir.
29. Ŗenel K., B.T., *Romatoid Artritin Klinik Özellikleri*, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ŗ., Editor. 2012: Ankara. p. 469-481.
30. Tıkız, C., *Romatoid Artritte Görüntüleme*, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ŗ., Editor. 2012: Ankara. p. 507-529.
31. F, F.W. and S.H. Zwillich, *The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23 year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis and rheumatism* 1998. 41 (6): p. 1072-82.
32. Sokka, T., et al., *Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis*. *Journal of rheumatology*, 1999. 26: p. 1681-5
33. Öncel, S., Ö. Peker, and F. Göğüş, *Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular*, in *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* T. Göksoy, Editor. 2002: İstabsul. p. 422-431,436-49.

34. Ergin, S., *Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu*, in *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* M. Beyazova and Y. Gökçe-Kutsal, Editors. 2000: Ankara. p. 1549-76.
35. Scott, D.L., *Prognostic factors in early rheumatoid arthritis..* Rheumatology, 2000. 39 (1): p. 24-9.
36. Leeuwen, M.v., et al., *Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system.* J Rheumatol, 1997. Jan;24 (1): p. 20–7.
37. Morel, J. and B. Combe, *How to predict prognosis in early RA.* Best Prac. Res. Clin. Rheumatol., 2005. 19 (1): p. 137-146.
38. Jansen, L., et al., *The predictive value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies in early arthritis..* J Rheumatol 2003. 30: p. 1691-95.
39. Combe, B., et al., *Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study.* Arthritis Rheum 2001. 44 p. 1736-43.
40. Weyand, C., et al., *The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis..* Ann Intern Med, 1992.
41. Wolfe, F., *A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis..* Arthritis Rheum., 2000. Dec;43 (12): p. (12):2751-61.
42. Allan S Wilk, M.J.F., *Romatizmal hastalıklarda laboratuar testler*, in *Romatoloji*, Hochberg, Editor. 2011. p. 219-237.
43. KILIÇTURGAY, K., *Enflamasyonda akut faz cevabı.*, in *İmmunoloji* 2000.
44. Gabay, C. and R. Kushner, *Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation.* The New England Journal of Medicine 1999: p. 448-54.
45. Schur, P. and R. Shmerling, *Laboratory tests in rheumatic disorders*, in *Rheumatology.*, Hochberg, Editor. 2003. p. 199-213.

46. Ballou, S. and I. Kushner, *Laboratory Evaluation of Inflammation.*, in *Kelley's Textbook of Rheumatology.*, E. Haris, Editor. 2005.
47. Volanakis, J., *Acute-Phase Proteins in Rheumatic Disease.*Koopmann WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology.*, in *Lippincot Williams & Wilkins*;. 2001. p. 504-35.
48. Hobbs, K., *Laboratory evaluation.*, in *Starling G West, R. Secrets.*, Editor. 2003: Philadelphia. p. 52.
49. Rindfleisch, J.A., *Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis* American Family Physician 2005. 72: p. 1038-1047.
50. Robert, M.E., *Immunochemical Methods*, in *Clinical Laboratory Medicine* D.K. McClatchey., Editor. 2003. p. 213-259.
51. Shmerling, R., *Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited.* South Med J., 2005. 98 (7): p. 704-11.
52. Gür A., O.P., *Romatoid Artritte Laboratuar Bulguları*, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ş., Editor. 2012: Ankara. p. 499-505.
53. Waaler, E., *On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles.*. Acta Pathol Microbial Scand 1940 (17): p. 122-188.
54. PP, P.C., S. Fong, and D. Carson, *Rheumatoid factor.* Rheum Dis Clin N Am 1987. 13: p. 545-568..
55. Barland, P. and E. Lipstein, *Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases.* Am J Med 1996. 24 (3): p. 525-538.
56. Aho, K., T. Palusuo, and P. Kurki, *Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications.* Semin Arthritis Rheum 1994;23:379- 387.. 23: p. 379- 387..
57. van Zeben, D., et al., *Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study.* Ann Rheum Dis, 1992. 51 (9): p. 1029-35.

58. Houssien, D., et al., *Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol 1998. 27: p. 46-53..
59. Jonsson, T., et al., *Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis*. Scand J Immunol 1996. 43: p. 739.
60. Jonsson, T., et al., *Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis*. Rheum Int 1998. 18 (3): p. 119-122.
61. Thompson, P. and A. Carr, *What about IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis?* Ann Rheum Dis 1998. 57: p. 63-64..
62. Carson, D., *Rheumatoid factor.*, in *Textbook of rheumatology.*, W. Kelly, et al., Editors. 1993, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 155-163.
63. Meltzer, M., et al., *Cryoglobulinemia; a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity.* Am J Med 1966. 40: p. 837-856..
64. Scott, D., et al., *IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis. And vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy.* Clin Exp Immunol 1981. 43: p. 54-63..
65. Nell, V., K. Machold, and W. Hueber, *The diagnostic significance of autoantibodies in patients with very early rheumatoid arthritis.* Arthritis res ther 2003. 5 (1): p. 16.
66. Kroot, E., B.D. Jong, and M.v. Leeuwen, *The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.* Arthritis rheum 2000. 43: p. 1831-1835.
67. Schellekens, G., B.d. Jong, and F.v.d. Hoogen, *Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autotibodies.* J clin invest 1998. 101: p. 273-281.

68. Vossenaar, E. and W.v. Venroij, *Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis*. Clinical and APP., 2004. 239-262 p. 239-262
69. Duncan, A. and D. Hasting, *Clinical features of early progressive and late disease in Rheumatology* 1998. 5.3 (1): p. 14.
70. Rantapaa-Dahlqvist, S., et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. 48 (10): p. 2741-9.
71. Nielen, M.M., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum, 2004. 50 (2): p. 380-6.
72. Mediwake, R., et al., *Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2001. 60 (1): p. 67-8.
73. van Noord, C., et al., *Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2005. 64 (1): p. 160-2.
74. Avcin, T., et al., *Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2002. 61 (7): p. 608-11.
75. Kwok, J.S., et al., *Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population*. Scand J Rheumatol, 2005. 34 (5): p. 359-66.
76. Anderson, R., *Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory*, in *Primer on the Rheumatic Diseases*. Arthritis Foundation., R. Schumacher, Editor. 1993: Atlanta. p. 90-95.
77. Carty, D.M., *Synovial Fluid: Arthritis and Allied Conditions*., D. McCarty and W. Koopman, Editors. 1993: Pennsylvania p. 63-84.

78. Arnett, F., et al., *The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1988. 31: p. 315-324.
79. Klareskog, L., A. Catrina, and S. Paget, *Rheumatoid Arthritis*. *Lancet*, 2009. 373: p. 659-72.
80. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum.*, 2010. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (9):2569-81 (9): p. 2569-81.
81. Bang, S., et al., *Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status*. *Arthritis Rheum.*, 2010. 62 (2): p. 369-77.
82. Barra L, et al., *Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients*. *Arthritis Rheum.*, 2013. 65 (6): p. 1439-47.
83. CL Too, et al., *Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA)*. *Arthritis Res Ther.*, 2012. 14 (2).
84. Scott, I.C., et al., *Predicting the risk of rheumatoid arthritis and its age of onset through modelling genetic risk variants with smoking*. *PLoS Genet*, 2013. 9 (9): p. e1003808.
85. Sugiyama D, et al., *Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies*. *Ann Rheum Dis.*, 2010. 69 (1): p. 70-81.
86. de Hair MJ, et al., *Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis.*, 2013. 72 (10): p. 1654-8.
87. Morgan AW, T.W., Martin SG; Carter AM; -, Erlich HA, Barton A, Hocking L, Reid D, Harrison P, Wordsworth P, Worthington J, Emery P, Wilson AG, Barrett JH, *Reevaluation of the interaction between HLA-*

DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. Arthritis Rheum., 2009. 60 (9): p. 2565-76.

88. Pedersen M, J.S., Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M., *Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides.* Arthritis Res Ther, 2006. 8 (4): p. 133.
89. Arlestig, L., et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden.* Ann Rheum Dis, 2012. 71 (6): p. 825-9.