

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

ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA SERUM ANTI-RA33 TAYİNİ İLE
BU HASTALARDA GÖRÜLME SIKLIĞI VE RF İLE BİRLİKTE
DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dr.Mehmet TÜRKMEN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

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

Dr.Mehmet TÜRKMEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan ELDEN

SİVAS

2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../ .../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 10.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Mikrobiyoloji AD Başkanı Sayın Prof.Dr. M. Zahir BAKICI'ya,istatistik bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar teşekkür ederim. Ayrıca emeğini ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Vedat NACİTARHAN'a , Sayın Dr. Mustafa KISA'ya ve Sayın Uzm. Dr. Emrullah HAYTA'ya teşekkür ederim.

Sevgili eşim Aysın'a ve biricik kızım Ezgi'ye teşekkür ederim.

Dr.Mehmet TÜRKMEN

ÖZET

Romatoid artrit etyolojisi belli olmayan, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ni etkileyen, tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ileri dönemlerde fonksiyon kaybına ve mortaliteye neden olan en yaygın otoimmün hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. RA ile HLA-DR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır.

RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Laboratuvar testleri, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test romatoid faktördür, RA'ya duyarlı olmasına rağmen özgül olmayan bir parametredir. Birçok hastalıkla birlikte olması ve sağlıklı bireylerde görülmesi nedeniyle tanısal değeri tartışılan bir parametredir. RA'lı hastaların tanısında daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı, ilgiyi otoantikorlara yöneltmiştir. Özellikle RF titresi düşük yada tanının şüpheli olduğu durumlarda diğer otoantikorların ölçümleri tanıda yardımcı olabilir. RA'da saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için, RA'ya özgün değildir. Bu grupta; romatoid faktör , anti-RA33, anti-calpastatin, ANA ,anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti-GPI antikorları bulunur. Anti-RA33 RA'da % 35 (+) bulunur. Sero (-) RA'da oran daha yüksektir ve hastalığın daha ağır seyredeceğini gösterir. Erken RA'da hatta hastalık bulguları başlamadan pozitif olur.

American College of Rheumatology (ACR) 1987 yılında yenilediği RA sınıflandırma kriterlerine göre belirlenmiş hastalık süresi en az iki yıl olan 28 i bayan,12 si erkek toplam 40 RA'li hasta ile aynı sayıda kontrol grubu sağlıklı kişiler çalışmaya alındı RA'li hasta grubunda AntiRA-33 düzeyi $12,47 \pm 49,76$ U/ml, sağlıklı kontrol grubunda AntiRA-33 düzeyi $1,96 \pm 1.82$ U/ml olup gruplar arası istatistiksel olarak bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda RA'lı hastalarda AntiRA-33 düzeyi ölçülmüş tanıda sağlıklı kontrol grubuyla arasında bir fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması durumunda ciddi komplikasyonlara yol açan RA'nın daha

iyi anlaşılabilmesi için RA' lı hasta gruplarından ve kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinde Anti-RA33 ve RF seviyelerini saptamayı ve hastalıkla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Romatoid Faktör.

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis is the most common autoimmune disease with unknown etiology, that affects the %1 of the world population, which can symmetrically effects synovial joints, causes chronic inflammation, loss of function in the late period, and mortality. It's etiology is not fully understood but genetic, hormonal, and infectious agents are considered as risk factors. There is a strong correlation between HLA-DR4 and class II DR 1 tissue group.

Early diagnosis of the disease is important in order to prevent the joint damage with the treatment. Laboratory tests are very important for tracking RA activity and evaluating the response to the treatment. Until now, most frequent test used for patients with RA doubt is rheumatoid factor which is sensitive for RA but not specific for it. It's existence in many diseases and positivity in healthy individuals it's diagnostic value is being argued. The search for a more specific and sensitive parameter for diagnosis of RA patients, drew attention to auto antibodies. Especially in case when RF titer is low or diagnosis is suspicious evaluation of other auto antibodies may help with diagnosis. Most auto antibodies as they are seen in other autoimmune diseases as well, is not specific to RA. This group contains antibodies such as, rheumatoid factor (RF), anti-RA33, anti-calpastatin, ANA, anti-collagen type II, anti fibronectin, and anti-GPI. Anti-RA33 is %35 positive in RA. The percentage is higher in Seronegative RA and indicates that disease is going to be severe. Additionally, in early RA it is positive before symptoms.

In this study; we aimed to determine Anti-RA33 and RF levels in serums obtained form RA patient group and control group and their relationship with the disease for better understanding of RA which is one of the most frequent autoimmune disease in our country and may cause severe complications in case when diagnosis and treatment is delayed.

28 female, 12 male a total of 40 patients with at least 2 years of disease duration, determined based on the RA classification criteria updated in 1987 by American College of Rheumatology (ACR) and control group consisted of same number of healthy individuals took place in this study. In RA patient group Anti RA-

33 level was $12,47 \pm 49,76$ U/ml, in healthy individuals Anti-RA33 level was 1.96 ± 1.82 U/ml and there was no statistical difference.

As a result AntiRA-33 level was evaluated in RA patients and no difference was found compared to control group.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid Factor.

TABLÖLAR**Tablo 1:** ACR Klasifikasyon Kriterleri**Tablo 2:** Erken RA serolojik algoritma.**Tablo 3:** Guruplararası antiRA-33 değerleri**Tablo 4:** Guruplararası RF değerleri

GRAFİKLER

Grafik 1 : Guruplararası CRP değerleri

Grafik 2 : Guruplararası antiRA-33 değerleri

Grafik 3 : Guruplararası antiRA-33 ortalama değerleri

Grafik 4 : Guruplararası RF değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Artiritli hastalarda laboratuvar algortimi

SİMGELER ve KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
ANA	Antinükleer Antikor
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
ANCA	Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
anti-GPI	Anti Glukoz-6-fosfat İzomeraz
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullin Peptid
Anti IL-1α	Anti- interlökin-1 α
MKP	Metakarpofalengeal
PİF	Proksimal interfalengeal
MTF	Metatarsofalengeal
MBDH	Mikst Konektif Bağ Dokusu Hastalık
APF	Anti-perinükleer faktör
AKA	Anti-keratin antikor
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
ACR	Amerikan Romatizma Derneği
SLE	Sistemik lupus eritematozus
CPPD	Kalsiyum pirofosfat dihidrat birikimi hastalığı
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
DAS 28	Hastalık aktivite skoru
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
DP	D-Penisilamin

SSZ	Sulfasalazin
ssDNA	single-stranded (tek zincir)DNA
anti-hnRNP-A2	anti heterojen nükleer ribonükleoprotein-A2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
TABLolar	vi
GRAfİKLER	vii
ŞEKİLLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.Romatoid Artrit.....	3
1.1.Tanım	3
1.2.Epidemiyoloji.....	3
1.3.Etyoloji	3
1.4.Genetik	4
1.5.Çevresel Faktörler	4
1.6.Cinsiyet	5
1.7.Enfeksiyonlar	5
1.8.Patogenez.....	5
1.9.Klinik	7
1.10.Romatoid Artritte Prognozu Etkileyen Faktörler	8
1.11.Tanı	10
1.12.Laboratuar.....	13
1.13.Tedavi.....	20
1.13.1.Kısa Etkili İlaçlar	20

1.13.2. Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar.....	21
1.13.3.Yeni Tedavi Ajanları	24
2.HASTALAR VE YÖNTEM	26
2.1. Olgular	26
2.2. İstatiksel Analiz	27
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ni etkileyen, tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ileri dönemlerde fonksiyon kaybına ve mortaliteye neden olan en yaygın otoimmün hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. RA ile Human Lökosit Antijen sınıf II (HLA) DR1 ve HLA-DR4 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır (1,2).

RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısında ve takibinde önemli rol oynamasına rağmen, RA halen klinik olarak tanısı koyulabilen bir hastalıktır. Laboratuvar testleri, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test Romatoid faktördür (RF). RF, Romatoid Artrit'e duyarlı olmasına rağmen özgül olmayan bir parametredir. Romatoid Faktör RA dışında, birçok otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda, karaciğer ve akciğer hastalıklarında, sağlıklı bireylerde de yüksek saptanabilmektedir. Birçok hastalıkla birlikte olması ve sağlıklı bireylerde görülmesi nedeniyle tanısız değeri tartışılan bir parametredir. RA' lı hastaların tanısında daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı, ilgiyi otoantikorlara yöneltmiştir. Bu yüzden, özellikle RF titresi düşük yada tanının şüpheli olduğu durumlarda diğer otoantikorların ölçümleri tanıda yardımcı olabilir. RA'da saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için, RA'ya özgün değildir. Bu grupta; romatoid faktör (RF), anti-RA33 (anti-hnRNP-A2), anti-calpastatin, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor), ANA (antinükleer antikor), anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti-GPI (glukoz-6-fosfat izomeraz) antikorları bulunur. Ancak tüm bu otoantikorlar arasında, rutinde RA için kullanılan en önemli otoantikor RF'dir. Diğer yandan RA için daha özgün otoantikorlar da vardır ve bu ikinci grubun prototipi, sitrulinize peptidlere karşı oluşmuş antikorlar anti-CCP'dir . Anti –A2/anti-Ra33 antikorları mRNA iplikçiklerinin bağlanması ve transportunda yer alan nükleer protein olan heterojen nükleer ribonükleoprotein A2'ye (hnRNP-A2) yöneliktir. Anti-RA33 RA'da % 35 (+) bulunur. Sero (-) RA'da

oran daha yüksektir ve hastalığın daha ağır seyredeceğini gösterir. Erken RA'da hatta hastalık bulguları başlamadan pozitif olur (3,4).

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması durumunda ciddi komplikasyonlara yol açan RA'nın daha iyi anlaşılabilmesi için RA' lı hasta gruplarından ve kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinde Anti-RA33 ve RF seviyelerini saptamayı ve hastalıkla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.ROMATOİD ARTRİT

1.1.Tanım

RA, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik tutan, kronik, sistemik, progressif , multifaktoryel orjinli olup; uygun genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olan inflamatuvar artritler içinde en sık görülen otoimmün bir hastalıktır (5).

1.2.Epidemiyoloji

RA'nın prevalansı değişik toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir. Yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir. Örneğin Amerikan Pima yerlilerinde prevalans sıklığı %5,3-6,8 iken Kuzey Avrupa'da RA prevalansı %1 , Güney Avrupa'da ise daha azdır. İlginç olarak Nijerya'da, kırsal kesimde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada hiç RA olgusu saptanamamıştır. Ülkemizde RA epidemiyolojisine yönelik yapılan ilk çalışma 1968 yılında ve yaklaşık 10.000 kişi taranarak yapılmış ve prevalansı %0.22 oranında bulunmuştur. Daha sonra yapılan bölgesel çalışmalarda (Karadeniz, Ege) prevalans %0.36 ile %3,7 arasında bulunmuştur (6). Birçok otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. RA insidansı erişkin dönemde artar; ancak erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru artış vardır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (7).

1.3. Etyoloji

Hastalığın spesifik etyolojisi hala belli değildir. 1970'lerden beri tekrarlanan “genetik risk taşıyan hastalarda, bilinmeyen bir patojen ya da antijen sonucu tetiklenen ve bunun sonucu oluşan kalıcı immün yanıt” hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır. Genetik faktörlerin yanında seks hormonlarının ve bazı immün tetikleyici etkenlerin (non-spesifik enfeksiyon, çevresel faktör) de patogeneizde rol oynadığı düşünülür (8).

1.4. Genetik

Aile çalışmaları genetik bir yatkınlık olduğunu işaret etmektedir. RA'li hastaların birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranı serbest toplumda beklenenden daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde RA konkordansı %30'larda iken dizigotik ikizlerde bu oran %5'e düşer. Bunlar genetik faktörlerin hastalığa eğilimde %60 civarında rol oynadığını düşündüren verilerdir. Etyoloji mültifaköryeldir ve genetiği kompleks ve poligeniktir (9).

RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riski 16 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genlerine bağlı olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Bu özellikle HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa neden olan genetik faktörlerle ilgili bilgiler hızla artmıştır (10). Konkordans oranının monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre yüksek oranda olması hastalığın patogenezinde genetik risk faktörlerinin katkısını açıkça ortaya koymaktadır. HLA-DR ve RA arasındaki genetik bağlantı ilk olarak 1978 yılında tarif edilmiştir. Böylece RA'li hastaların % 70'inde HLA-DR4 'ün bulunduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda bu oran %30'dur. Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 rölative risk oluştuğu görülmektedir. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt grupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür (11). RA'nın HLA-DR4 ve DR1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-DR4'ün alt gruplarından HLA-DRB1*0401, -*0404, -*0408 RA ile ilişkili alellerdir. Bu MCH genleri sadece hastalığın başlaması ile değil, seyri ve şiddeti ile de ilgilidir. Hastalıkla ilgili bu alelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 aleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu oluştuğu bildirilmiştir (12).

1.5. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler genelde saptanabilen genetik faktörlerin dışında hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir

kısmı; diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın bir kısmı hormonal değişiklikler (gebelik, laktasyon gibi) açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (13). Henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır, ayrıca kahve tüketiminin RA gelişimi ve romatoid faktör pozitifliği ve vücut kitle indeksinin RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (14).

1.6. Cinsiyet

RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası %90 nüks etmesi, premenopozal ve postmenopozal dönemlerde sıklık ve seyirlerinin farklı olması, erkeklerde daha az görülmesi bu hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna işaret etmektedir (15). RA kadınlarda daha sık (erkeklerle oranla kadınlarda ortalama 3 kat fazla) görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Doğum yapmamışlarda RA gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Hamilelikte RA'lı hastalarda % 75'e varan oranda remisyona gözlenmektedir, hamilelik sonrası olguların % 80-90'ında semptomlar tekrar alevlenmektedir (16).

1.7. Enfeksiyonlar

Bazı olgularda hastalığın bir enfeksiyondan kısa süre sonra başlaması, bazen da aşılama sonrası gelişmesi nedeniyle çok uzun yıllardır RA'nın bir enfeksiyon ajanı ile tetiklendiğine inanılmış ve araştırılmış (17). Mikoplazma, Parvovirus B19 , Retrovirüsler (lentivirüsler), Enterik bakteriler , Mikobakteriler, Epstein-Barr virus, spiroketler (borrelia burg-dorferi spiroketinin neden olduğu Lyme hastalığı), klamidyalar, rubella virüsü ve rubella aşısı, insan T-lenfotrofik virüs-1 (HTLV-1) gibi ajanlar suçlanmaktadır (18).

1.8. Patogenez

Histolojik değişiklikler patogeneze ışık tutar. Hastalık sinovyal tüm eklemleri etkileyebilir. Hastalığın erken dönemlerinde en önemli bulgu doku ödemidir. Buna yavaş yavaş vasküler proliferasyon ve yeni damar oluşumu eşlik etmeye başlar. Hastalık kronikleştikçe sinovyal hiperplazi olaya katılır ve kalınlığı normalde 1-2 hücreyi geçmeyen sinovyal membranın derinliği 10 hücreyi aşar. Bu hücreler Tip A (makrofaj benzeri) ve Tip B (fibroblast benzeri) sinoviositlerdir. Makrofaj

yapısındaki sinovyositler Fc reseptörü içerirler ve fagositoz yapma yeteneğindedirler. Bu hücreler ayrıca , yüzeylerinde HLA sınıf 2 moleküllerini de taşırlar ve kemik iliği kökenlidirler. Fibroblastlar ise mezanşimal kökenlidir. Hastalık başlangıcında her iki hücrede artış olur ancak kronikleştikçe fibroblast artışı belirginleşir. Bu proliferasyon sinovyal hücreler pannüs olarak karşımıza çıkar. Pannüsler kemik kıkırdak birleşim yerindedir . Eklem anatomisinin bozulması ve hastalığın yol açtığı şekil bozukluklarında rol oynar (15).

RA'in tipik erozyonlarını başlatan pannustur. Pannus içindeki hücreler pannus dışındakilerden farklı özellikler gösterirler. Pannus hücreleri özellikle matriks metalloproteinazları olarak adlandırılan ve kıkırdak ve kemik harabiyetinden sorumlu olan proteolitik enzim mRNAlarını bol miktarda içerirler.

Sinovyumunu infiltre eden hücreler şunlardır:

a) T hücreleri: T hücreleri ve özellikle CD4 + olanlar sinovyayı infiltre eden hücrelerin %40'ını oluştururlar. Bunlar üzerlerindeki spesifik reseptörler aracılığıyla antijen bağlayan hücre tarafından sunulan antijenlerle temas ederler, fagositleri aktive eder, B hücrelerinin bölünmesine ve çoğalmasına yol açarlar.

b) B hücreleri: Sinovyumdaki hücrelerin küçük bir kısmını meydana getirirler. Üzerlerindeki yüzey immünoglobulini, bu hücrelerin antijen reseptörüdür. Romatoid faktör olarak adlandırılan antikoları oluştururlar. Romatoid faktör içeren immünkomplekslerin patogenezdeki rolü belli değildir, ancak bu komplekslerin gerek pro , gerekse anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyurabildiği bilinmektedir. Ayrıca komplemanı fikse edip nötrofil aktivasyonuna da yol açarlar.

c) Makrofajlar: Yüksek miktarda HLA-DR molekülü içerirler ve T hücrelerine antijen sunumunda rol oynarlar. Ayrıca sinovyumdaki iltihapta önem taşıyan çeşitli sitokinleri salgırlar.

d) Nötrofiller: Bu hücelere sinovyumdan ziyade sinovyal sıvı içerisinde rastlanır. RA patogenezindeki rolleri çok belirgin değildir. Immün kompleksleri sindirdikten sonra lizozomal enzim ve oksijen serbest radikalleri salgırlar ve kıkırdak harabiyetine katkıda bulunurlar.

e) Fibroblast benzeri hücreler: Bu hücreler romatoid sinovyumun önemli bir kısmını oluştururlar. Fagositik değildir ve yüzeyde HLA-DR taşımazlar. Adhezyon molleküllerini eksprese ederler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bu hücrelerin normalde fibroblastlarda bulunan büyüme kontrolünden sıyrıldıkları, selim bir neoplazi gibi davrandıkları ve pannusun lokal invaziv özelliklerinden sorumlu oldukları düşünülür (19).

RA muhtemelen T hücreye bağımlı antijen spesifik bir süreç sonucu başlar. Antijenin ne olduğu bilinmese de bu bir enfeksiyöz ajan olabilir. Risk oluşturan HLA haplotipleri ve diğer genetik özellikleri olan duyarlı bir kişide immün reaksiyon tetiklenir ve T hücre yanıtı oluşur. Ortama T hücre sitokinleri salınır ve nötrofil makrofaj ve B hücreleri sinovyuma çekilir. Proses olgunlaştıktan sonra yönetimi makrofaj kaynaklı sitokinler (TNF-alfa ve IL-1) alır. Sonuç olarak RA patogeneğinde hem T hücreleri hem de makrofaj ve sinovyal fibroblastlar önemli rol oynar (20).

1.9. Klinik

RA başlangıçta sıklıkla el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinovyum olmakla birlikte hastaların hemen hemen tamamında sistemik belirtiler de görülür. RA hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetric de olabilir ve genellikle gezici değil, eklenici niteliktedir. Daha nadir olarak RA akut başlangıçlı olabilir. Hatta bazı hastalar hastalığın belli bir travmadan hemen sonra başladığını ifade edebilir. Klinik bulguların şiddeti kişiden kişiye değişir. Erkeklerde ve daha genç hastalarda, romatoid faktörü pozitif olanlarda ve HLA DR4 pozitif kişilerde genellikle daha ağır seyreder. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi enflamasyon bulguları hakimken, ileri dönemlerde hastalığın kontrol altına alınmadığı kişilerde, deformateler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (21) .

RA'da klinik olarak eklem harabiyetinin henüz olmadığı, radyolojik olarak kemik ve kırıkta yıkımı görülmediği erken hastalık evresinde yakalayıp RA tanısı

koymak çok önemlidir. Çünkü erken evrede inflamasyon yoğundur, kemik erezyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Günümüzde artık eroziv eklem hasarının RA'nın çok erken dönemlerinde oluştuğu ve bu dönemde tedaviye başlamanın önemi anlaşılmıştır (22). Erken RA terimi literatürde hastalık süresi 3 aydan 3 yıla kadar olan farklı hasta grupları için kullanılmaktadır. RA sınıflandırma kriterlerinin (ACR) erken RA'nın ortaya konmasındaki yetersizliği bilinmektedir. Erken dönemde hastalığın sınıflandırılmasından çok hastalığın prognozunu belirleyecek faktörlerin ortaya konması önemli bulunmaktadır (23).

Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'lı hastanın kötü prognoz gelişeceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların progresif tedavileri önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır (24).

1.10. Romatoid Artritte prognozu etkeleyen faktörler

İnflamasyon:

Romatoid artritte sinoviyal inflamasyon (sinovit), erken eklem hasarının nedenidir. İnflamasyon göstergeleri olan yüksek sedimentasyon (>28 mm/st) ve C-reaktif protein değerleri (CRP) ile eklem hasarı arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Özellikle kalıcı olarak yüksek CRP değerleri kötü prognostik değere sahiptir. Fakat inflamatuvar aktivite azalsa bile eklem hasarı gelişebilmektedir. Bu nedenle “inflamasyondan çok patolojik sürecin kendisi destrüktif olaylardan sorumludur” denebilir (25).

RF (Romatoid Faktör) ve Anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullin Peptid):

RA'da ciddi hastalık gelişimini gösteren en önemli antikorlar RF ve anti-CCP'dir. Bu ikisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır. Anti-CCP, RA'da erken tanısal belirteçtir, oldukça spesifik ve sensitiftir. Hastalık aktivitesiyle yüksek korelasyon gösterir. Sadece tanıda değil prognozda da değerlidir. Başlangıçtaki anti-CCP seviyeleri, özellikle eroziv hastalığa progresyonu gösterir. IgM RF (+) olması, hem ilk bir yıl içinde hem de uzun dönemde eklem hasarının en önemli göstergelerinden biridir. IgA RF (+)'liğinin de eklem hasarı göstergesi olduğu gösterilmiştir (26,27).

Anti IL-1 α (Anti- interlökin-1):

IL-1 α , RA'daki en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Vücutta bu sitokinlere karşı anti IL-1 α antikorlarının geliştiği gösterilmiştir. Bu antikorlar IL-1 α 'ya bağlanarak, IL-1 α 'nın etki etmesini önlerler. Anti IL-1 α pozitif olan artritli hastalarda daha az eklem harabiyeti geliştiği bilinmektedir (25,26).

HLA-DR4 ve HLA-DRB1*04:

HLA-DR4 pozitif olan RA'lı hastalarda daha fazla erozyon gözlenir. Özellikle ekstraartiküler tutulumlu hastalarda bu ilişki daha açıktır. HLA-DR4 pozitifliğinin erozyonla ilişkisi, sinoviti indüklemesi olabilir. Homozigot HLA-DR4B1*04 allelleri, ciddi eroziv hastalıkla ilişkilidir fakat tek başına bir gösterge değildir (24,28).

Kadın Cinsiyeti: Erkeklerde subkutan nodüllerin, akciğer tutulumunun ve diğer ekstraartiküler tutulumlar daha sık görülmesine rağmen prognoz kadınlarda daha kötüdür (26).

Başlangıç Yaşı: Yaşlı hastalarda genç hastalara göre hastalık başlangıcında daha şiddetli eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir (24).

Ekstraartiküler Tutulum: Ekstraartiküler tutulumlar, RA'da prognozla yakından ilişkilidir. Özellikle 50 yaş ve altında olup ekstraartiküler tutulumu olanlarda mortalite yüksektir (29). Ayrıca düşük eğitim seviyesi, sinsi başlangıç ve fonksiyonel kapasitesi düşük hastalarda da kötü prognoz belentisi vardır (26).

Sinsi Başlangıç

RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Vakaların yüzde 55 ile yüzde 65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın muskuloskeletal ağrı ilk nonspesifik şikayetler olabilir. Eklemler daha sonra tutulur (30).

Akut veya Subakut Başlangıç

Hastaların % 8 ile 15'inde akut başlangıç görülür. Bir kaç gün içinde semptomlar tepe noktaya ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır.

Akut başlangıçlı RA'da teşhis koymak zor olabilir. Sepsis veya vaskülitin mutlaka dışlanması gerekir. İnfeksiyöz süreci düşündüren ateş önemli bir bulgudur. Hastaların yüzde 15 ile 20'sinde subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta çok daha fazladır (30).

1.11. Tanı

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir (Tablo 1) (31).

Tablo 1 : ACR Klasifikasyon Kriterleri

Kriterler	Tanımlamalar
1.Sabah sertliği	Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah sertliği.
2.Üç veya ya da daha fazla eklemlerde bölgede artrit	Doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliğinin ya da eklem sıvısının eşlik ettiği en az 3 eklem bölgesinde; olası 14 nokta (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemleri
3.El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda
4.Simetrik artrit	Vücudun her iki tarafındaki eklemlerin eş zamanlı tutulumu (PIP, MCP ya da MTP'nin tutulumu tam simetri olmadan kabul edilebilir)
5.Romatoid nodüller	Kemiksi çıkıntılarda ya da ekstansör yüzeylerde ya da jukstaartiküler bölgelerde doktor tarafından gözlemlenen subkutan nodüller
6.Radyografik değişiklikler	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve /veya periartiküler osteopeni.
7.Serum RF	Anormal düzeylerde pozitif olması

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekir. İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında % 90 oranında sensitivite, % 89 oranına spesifite sağlanabilmektedir (32).

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. RA'da çoğunlukla metakarpofalangeal (MKP) %90-95, el bileği %80-90, proksimal interfalangeal (PİF) %65-90, diz %60-80, ve metatarsofalangeal (MTF) %50-90, omuz % 50-60, ayak bileği ve subtalar eklem %50-80, dirsek %20-65, servikal omurga %40-50 , kalçalar %40-50 oranında tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler %20-30, sternoklaviküler ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir (33).

RA en karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. MKF ve PİF eklemleri, DİF eklemlere göre daha sık tutulur. El bileği eklemının sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir. Hareket kısıtlılığına, deformiteye ve medyan sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. Kıkırdak ve kemik dokudaki inflamasyona sekonde yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Kuğu boynu deformitesi (PİF 'de hiperekstansiyon, DİF'de hiperfleksiyon), düğme iliği deformitesi (PİF'de hiperfleksiyon, DİF'de hiperekstansiyon), çekiç parmak veya pençe parmak (metatars başı dorsal subluksasyonu), pes planus ,ulnar deviasyon meydana gelen başlıca deformitelerdir. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Ayak eklemlerinin tutulumu, yük taşımaları nedeniyle üst ekstremite eklemlerine göre daha ağırlı olur. Ayakta MTF eklemler sıklıkla hastalığa katılır. Hastalığın ilerlemesiyle ciddi deformiteler gelişebilir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır ve daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür (5,34).

RA'da Eklem Dışı Bulgular

Deri tutulumu; Romatoid nodüller, palmar eritem, vaskülitik deri lezyonları.

Solunum Sistemi; Plörezi, interstisyel akciğer fibrozu, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolit, pulmoner hipertansiyona yol açan arterit, küçük hava yolları hastalığı.

Dolaşım Sistemi; Perikardit, mitral valvülopati, iletim bozuklukları, miyokardit, iletim defektleri, endokardiyal inflamasyon, koroner vaskülit, granümatöz aortitis veya kapak hastalığı.

Göz tutulumu; Sklerit, episklerit, skleromalasi perforans.

Nörolojik tutulum; Tuzak nöropatileri, periferik nöropati.

Muskuler tutulum; Güçsüzlük ve atrofi.

Renal hastalık ; Nefropati daha çok tedavide kullanılan ilaçlara bağlıdır (d-penisilamin, fenasetin diğer nonsteroid antiinflamatuar ajan kullanımı).

Hematolojik tutulum; Normositer hipokrom anemi, trombositoz, eozinofili

Diğerleri ; Amiloidoz, psikosomatik yakınmalar , periartiküler osteopeni ,kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz.

RA'nın eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF pozitif olan olgularda daha sık görülür (35).

Romatoid nodüller

Hastalık aktivitesinin düzeyini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedaviyle hastalık aktivitesi azaldıkça cilt altı nodülleri de azalabilir. Ancak methotreksat kullanımı ile birlikte hastalık aktivitesi azalmasına rağmen nodüllerin artabildiği bildirilmiştir. Nodüller hemen hemen her zaman RF pozitif hastalarda ortaya çıkar. Cilt altı nodüllerinin sıklığı gelişmiş ülkelerde %20-30 olarak bildirilirken gelişmemiş ülkelerde ise %10 civarındadır (21). Romatoid nodüller, olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansor yüzeylede bulunur. Nodüllerin alışılmamış bölgelerde görülmesi tanıda karışıklığa yol açabilir. Sakral nodüller, üstündeki deri bütünlüğünde bozulma varsa yanlılıkla yatak yarası zannedilebilir. Oksipital nodüller aynı zamanda yatalak hastalarda da oluşabilir. Larinkste, kord vokal üzerindeki romatoid nodüller progressif ses boğukluğuna neden olurlar. Visseral nodüller en sık akciğerde olmak üzere kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde görülebilir. Birçok klinisyen, MTX tedavisi sırasında sinoviti başarılı bir şekilde kontrol altına alırken, mevcut nodüllerin büyüyebildiği ve yenilerinin ortaya çıkabildiğini gözlemişlerdir; bu fenomende altta yatan

patofizyoloji MTX veya adenozinle ilişkili olmakla birlikte tam bilinmemektedir (36).

Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

1- Bağ dokusu hastalıkları özellikle SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) başta olmak üzere, skleroderma, polimyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyalgia rheumatica.

2- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit).

3- Osteoartrit.

4- Erişkin still hastalığı.

5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD).

6- Gut.

7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).

8-Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (37).

1.12. Laboratuvar

Laboratuvar testleri, tanı koymak dışında, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir (38). Eritrosit

sedimentasyon hızı, CRP ve fibrinojen hastalığın aktivitesiyle korelasyon gösterir. CRP, aktiviteyi eritrosit sedimentasyon hızından daha iyi gösterir. Fibrinojen, akut faz proteinleri içinde sedimentasyonu en fazla etkileyen proteindir (39). RA'da saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için, RA'ya özgün değildir. Bu grupta; romatoid faktör (RF), anti-RA33 (anti-hnRNP-A2), anti-calpastatin, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor), ANA (antinükleer antikor), anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti-GPI (glukoz-6-fosfat izomeraz) antikorları bulunur. Ancak tüm bu otoantikorlar arasında, rutinde RA için kullanılan en önemli otoantikor RF'dür. Diğer yandan RA için daha özgün otoantikorlar da vardır ve bu ikinci grubun prototipi, sitrulinize peptidlere karşı oluşmuş otoantikorlardır (38).

Anti-CCP Antikorları

Filagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara, "cyclic citrullinated peptide" antikorları (anti-CCP antikorları) denir. RA'da bilinen anti-keratin antikor (AKA), anti-perinükleer faktör (APF), anti-filagrin antikor gibi çeşitli antikorların da, günümüzde anti-CCP antikorlar grubuna dahil oldukları anlaşılmıştır (38). APF ve AKA testleri, elverişsiz olmaları ve çaba gerektiren immunfloresan test formatları nedeniyle rutin diagnostik testler olmaya aday değildirler (40).

Günümüzde araştırmalar anti-siklik sitrulinlenmiş proteinler (Anti-CCP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak üretilmiş sitrulinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP geliştirilmiştir. İlk olarak flagrin bazlı proteinlerden sitrulinlenmiş bu proteinler saflaştırılmaya çalışıldı; şimdilerde anti-CCP 1 olarak isimlendirilen bu testlerin duyarlılığı %60-70 civarındaydı ve RF'den pek farklı gibi durmuyorlardı. Ancak flagrin aslında sinoviyumda bulunan bir protein değildir. Bu sebeple ikinci kuşak anti-CCP testleri geliştirildi ve anti-CCP 2 olarak isimlendirildi. RA'lı hastaların serumları taranarak flagrin veya benzeri proteinlerle homojeniteye sahip olmayan peptidler araştırıldı ve bu peptidler sabit fazda kullanıldı. Bu yenilik duyarlılığın artmasını sağladı. Anti-CCP 2 ile yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda % 90 duyarlılık ve % 98,2 özgüllük saptanmıştır (41).

Anti-CCP antikorları, RA için iyi bir serolojik belirleyicidir. Çünkü,

1. Henüz RA'nın klinik belirtileri tam olarak ortaya çıkmadan önce, anti-CCP pozitifliği saptanabilir. Bu nedenle, RA'nın erken dönem tanısında yararlı olabilir.

2. RA için özgünlük oldukça yüksek olduğu için, RA ayırıcı tanısında kıymetlidir.

3. RF negatif hastalarda, RA tanısının doğrulanmasına yardımcı olabilir, çünkü RF pozitif hastalarda yeni kuşak testlerle bakılan anti-CCP antikorlarının özgünlüğü yaklaşık %92, duyarlılığı ise %60 civarındadır.

4. Anti-CCP antikor titresi ile RA klinik şiddeti, eklem erozyonlan ve radyolojik hasar arasında pozitif korelasyon vardır. Prognostik potansiyeli nedeniyle, agresif tedaviye aday RA olgularının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Tüm bu nedenlerle, ACR RA tanı kriterlerine anti-CCP testinin eklenmesi mantıklı bir öneri gibi görünmektedir (38,42).

Anti-BiP (anti-p68) antikorlar: RA'lı hastaların yaklaşık % 64'ünde ağır zincir bağlayıcı protein olarak da bilinen BiP'e karşı antikorlar görülür ve bu antikorların RA için özgünlüğü yüksektir. BiP, Hsp70 ailesinden ısı şoku proteindir ve normalde endoplazmik retikulumda sunulur. Romatoid sinovyumda olduğu gibi hücresel stresin arttığı durumlarda, BiP kısmen hücre yüzeyine taşınır ve sunumu artar (38).

Anti-Sa antikorlar: RA için özgünlüğü yüksek (%92-99), ancak duyarlılığı düşük (%30-40) antikorlardır. Sa antijeninin gerçek yapısı tam olarak bilinmemekle birlikte, sitriline olmuş vimentin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, anti-CCP ailesi içinde sınıflandırılması önerilmektedir (38).

Romatoid Faktör (RF)

İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör gözlemiştir. Bunu takiben bu faktör romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH₂, CH₃ bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır (43). RF'ler; IgM, IgG veya IgA yapısında olabilirler. Ancak, rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan IgM yapısındaki RF'dir ve RA tanı

kriterlerine alınmış tek serolojik kriterdir. RA tanısında çok sık kullanılan bir test olmasına karşılık, bu hastalık için özgün değildir (39).

Monomerik IgG molekülü, RF+ B lenfositleri için zayıf bir uyarıcı iken immünkompleks oluşturmuş IgG'ler için kuvvetli bir uyarıcıdır. Merak edilen soru, IgG'nin kendisinin RF için yeterli bir uyarıcı mı olduğu; yoksa RF üretimine IgG yapısındaki bir farklılaşmanın mı neden olduğudur. Cevap olarak, antijende sonradan meydana gelen enzim modifikasyonları verilebilir. RA'da IgG'nin Fc parçasında meydana gelen agalaktozillenme sonucu, bu bölgenin RF için uygun bir epitopa dönüştüğü gösterilmiştir. RF'lerin büyük çoğunluğu CD5+ lenfositlerden salınan IgM tabiatındaki antikorlardır (10). RF, RA'lı hastaların serumlarında değişik çalışmalarda % 50 ile 80 oranında bulunmaktadır. Ancak sağlıklı bireylerin % 5 kadarında da pozitif olarak saptanmaktadır ve bu pozitiflik yaşla birlikte % 15'lere çıkabilmektedir (44).

RF ölçümü için eskiden immünaglutinasyon teknikleri kullanılırdı. Koyun eritrositlerine tavşan IgG'si kaplanmakta (Rose-Waaler testi) veya lateks partiküllerine insan IgG'si kaplanmakta (Latex Fiksasyon Testi) ve ortama hasta serumu eklenmekteydi. Eğer hasta serumunda IgM yapıda RF varsa, aglutinasyon oluşurdu. Günümüzde RF bakışı, kompleman fiksasyonu, immünfloresans, nefelometri ve immünoassay gibi çok daha farklı teknikler ile yapılmaktadır. RF ölçüm sonuçları genellikle internasyonal ünite olarak rapor edilir ve normal değerler laboratuara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle < 20 IU/ml'dir. RF, romatoid artritli hastaların % 70-80'inde pozitifdir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyrederek, romatoid nodüller ve vaskülit daha sık görülür (39,45).

RF pozitifliği, RA için özgün değildir. Artmış B hücre aktivasyonu ve poliklonal hipergamaglobülinemi ile seyreden çeşitli enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklarda ve bazı B hücre lenfoproliferatif hastalıklarında da RF pozitifliği görülebilir. Enfeksiyon hastalıkları seyrinde indüklenen RF'ler genellikle düşük titrede, IgM yapısında ve kısa sürelidir. Lenfoproliferatif hastalıklarda ve Sjögren sendromunda üretilen RF'lerin özellikleri de, RA'daki RF'lerden farklıdır. Mono veya oligoklonaldır, sınırlı gen kullanımı vardır ve somatik mutasyonlar içermez. Düşük afinitelidir ve çapraz reaktif idiotipleri vardır. Oysa, RA'daki RF'ler heterojen yapıda,

poliklonal ve yüksek afinitelidir. SLE olgularının da yaklaşık %33'ünde RF olumludur ve bu RF'ler genellikle, IgM yapıda ve soğuk reaktiftir. Oligoklonal veya monoklonal doğada olabilen bu RF'ler, IgG'nin Fab kısmına bağlanabilir. SLE'da görülebilen RF olumluluğuna kriyoglobülinemi eşlik edebilir (39).

Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar

Romatizmal hastalıklar; RA, SLE, skleroderma, mikst konektif bağ dokusu hastalıkları (MBDH), sjögren sendromu, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, gut

Viral enfeksiyonlar; AIDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama

Paraziter enfeksiyonlar; Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariiazis

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar; Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella.

Kanserler; Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası.

Diğer hiperglobulinemik durumlar; Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz (37).

CRP

CRP ilk olarak 1930'larda pönokok pönomonisi geçiren hastaların serumlarında saptanmış, CRP akut faz proteinlerinin prototipidir ve pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömonokların "Capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Aslında çok çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarlarındaki polisakkaridlere bağlanabilir. İlk saptanan akut faz reaktandır. CRP'nin opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, fagositoz gibi süreçlerde rolü olduğu gösterilmiştir. Presipitasyon ve aglütinasyon tekniğine dayalı ilk geliştirilen CRP tayin metotlarında, CRP'nin duyarlılığı düşüktü ve kantitatif limiti yüksekti. CRP normal insan serumunda, 0.5 ng/dl gibi çok düşük değerlerdedir. Yangının ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra, serum düzeyi yükselmeye başlar. En yüksek düzeyde bile, yıkımı değişmediği için, serum CRP düzeyini belirleyen tek şey, hepatositlerden sentez hızıdır. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca, hızla normale döner. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi,

hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden (dolayısıyla mono veya poliklonal gamapatiden) etkilenmemesi CRP'nin üstünlükleridir. Ancak özgül antikorların geliştirilmesiyle yüksek sensitif CRP (HSCRIP) denen bir kavram ortaya çıktı. CRP ölçümlerinde duyarlılık arttı ve saptanabilir alt limit düştü. Spesifik olmamasına rağmen tanı almış kronik hastaların takibinde kıymetli bir parametredir (38,46,47).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Akut faz proteinlerindeki artışı ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir. Bu testin ana prensibi, 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde, Westergreen tüpündeki çökme miktarının saptanmasıdır. ESH yaşla artar. Kaba bir formülle, erkeklerde yaşın yarısına kadar olan ESH değerleri normaldir. Kadınlarda ise, hastanın yaşına 10 eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan değerler $(Yaş+10)/2$ normal kabul edilebilir. İnflamasyon varlığında ESH'nın artmasından, kanda düzeyi yükselen fibrinojen, a-2 makroglobülin ve immünglobülinler ön planda sorumludur. Bu nedenle mono ve poliklonal gamapatilerde ESH yükselir. ESH'nı etkileyebilen diğer bir olay da, eritrositlerin sayısı, şekli ve boyutudur. Eritrosit sayısının azalması, genel olarak ESH'nda artışa yol açar. Buna karşılık orak hücreli anemi ve hereditör sferositoz gibi anemilerde ESH yükselmez. ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğu için, CRP'e göre daha geç yükselir ve daha geç düzeler. Yaş, cinsiyet, tokluk, gebelik gibi çeşitli faktörlerden etkilenir ve saklanmış örneklerde bakılamaz. Ancak bu dezavantajlara karşılık, ucuz bir test olması ve kolay bakılabilmesi önemli bir avantajdır. ESH'nın, eritrosit sayısından, serum protein düzeyi ve RF titresinden etkilenmesi, farklı hastaların karşılaştırılmasında bir dezavantaj olsa da, aynı hastanın zaman içinde yapılan ESH ölçümlerinde, bu dezavantaj avantaja dönüşür. Çünkü tedavi sonucunda hastanın anemisi ve poliklonal gamapatisi düzeldikçe, RF titresini azaldıkça, ESH da düşecektir. Yani, ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (38,48).

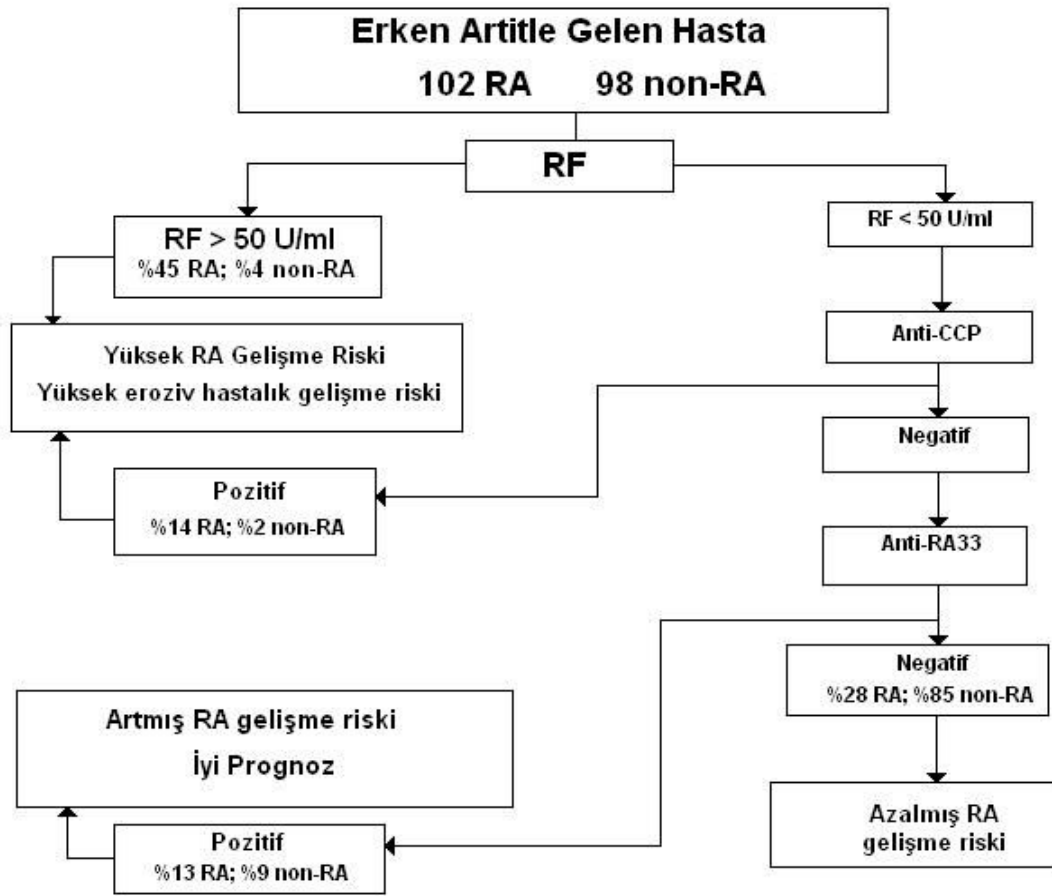
Anti-RA 33

Yakın zamanda, nükleer proteine karşı 33 kD ağırlığında otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu otoantikorlar RA' lı hastaların %35'inde tespit edilirken birkaç

istisna dışında diğer otoimmün ya da dejeneratif romatoid hastalığı olan hastalarda tespit edilmemiştir. Bu yüzden, antijene RA 33 denilmiştir ve RA için spesifik bir nükleer antijenin ilk tanımıdır. Nükleer antijenlere karşı hastalık özgül immün cevaplar çeşitli otoimmün hastalıklarda bulunmuştur. SLE' de anti-Sm ve anti-dsDNA, sklerodermada antitopoizomeraz (Sc170) yada dermato/polimiyozitte anti-tRNA sentezi buna birkaç örnektir. Anti-U1 küçük nükleer ribonükleoprotein (snRNP), anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B ya da antihiston gibi diğer otoantikorlar daha az spesifiktir ancak bağ dokusu hastalıklarının tanısı için değerli araçlardır. Genel olarak, hedef antijenler çoğunluğu histon, topoizomeraz ya da pre-mRNA'nın posttranskripsiyonal sürecinde rol alan snRNP parçacıkları gibi DNA ya da RNA bağlama kapasitesi olan evrim sürecinde korunmuş moleküllerdir. snRNP'lere zıt olarak, hnRNP kompleksi' nin bileşenleri nadiren insan otoantikorlarının hedefi olarak tanımlanmıştır. Şimdiye kadar, sadece birkaç tane otoimmün hastalıkta A1 proteini otoantijen olarak tanımlanmıştır. HnRNP'ler heterojen nükleer RNA'dan ve ağırlıkları 34 ve 120 kD arası değişen yaklaşık 30 farklı proteinden oluşmuş büyük nükleer yapılarıdır. Bu proteinlerden altısı (A1, A2, B1, B2, C1, C2) hnRNP çekirdek proteinleri olarak adlandırılmış ve DNA'larının sıraları yakın zamanda tanımlanmıştır. hnRNP kompleksinin detaylı yapısı ve işlevi hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak snRNP'lerin işlevsel ilişkisi hakkında birtakım kanıtlar vardır (49,50).

Skriner.K ve ark. yaptıkları çalışmada RA 33'ün saflaştırılmasını ve kısmi dizi yapısını açıklamışlar.. Dahası, RA 33'ün 40S hnRNP kompleksinde yer aldığı ve ssDNA (single-stranded DNA) üzerinde yapılan afinite kromatografisinde A2'den farksız olduğu gösterilmiştir. Beraber alındığında, bu veri yüksek oranda RA33 ve A2'nin aynı olduğunu söylemektedir. Anti RA-33 ham nükleer özleri ya da rekombinan antijenleri immunblot tekniğinde çalışmakla kolaylıkla tespit edilebilir. Rutin çalışmada immunblottingden daha az hassas olan ELISA da kullanılabilir (49,50).

Şekil 1 : Artırtlı hastalarda laboratuvar algoritmi (51).



1.13. Tedavi

RA'da erken tanı ve tedavi prognoz açısından önemlidir, tedavinin amacı hastalığı remisyona sokabilmektir (15).

1.13.1. Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar

Romatoid artritte eklem hasarı hastaların %30'unda tanı sırasında radyolojik olarak gösterilirken bu oran 2. yılda %60'a ulaşmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir. Hastalığın tam kontrol altına alınmaması, fiziksel kısıtlılık yanında psikolojik ve sosyal (ailevi, iş vb.) sorunlara yol açabilir (52).

Romatoid artrit tedavisinde;

1. Eklem hasarını korunması ve önlenmesi,
2. Yaşam kalitesinin ve fonksiyonların korunması,
3. Ağrı ve inflamasyonun en aza indirilmesi hedeflenmelidir.

Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİ)

RA'lı hastalarda NSAİ ilaçlar, eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. Bu nedenle RA tedavisinde uzun dönemde DMARD'lar ile birlikte kullanılmalıdırlar (52).

Kortikosteroidler

Düşük-doz (<10 mg/gün prednizolon eşdeğeri), 1-2mg/kg/gün yüksek doz , pulse (100-1000 mg/gün IV metilprednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidirler (52). Glukokortikoidler NSAİ ilaçlara göre sadece potent anti-inflamatuvar ilaçlar olmayıp halen tartışmalı bir konu olsa da aynı zamanda düşük dozlarda hastalık modifiye edici etkilerinin de olduğu düşünülmektedir (53). Son dönemlerde erken romatoid artrit tedavisinde düşük doz steroid kullanımı gündeme gelmiştir. Bunun nedeni ise düşük dozlarda kemik hasarını durdurmasının yanı sıra eklem şişliği ve duyarlılığını belirgin şekilde azaltmasıdır (54).

Yüksek doz KG tedavisi, düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multiplaks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstra artiküler tutulumu olan hastalarda 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır. Çok şiddetli sistemik bulguları olanlarda pulse steroid (1 gr/gün) infüzyonu uygulanır. Bu tedavi ile hastalarda dramatik düzelme görülür (52).

1.13.2. Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD = Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs)

Uzun etkili ilaçlar ile tedaviden beklenen, hastalığın seyrini değiştirerek hastalığı kontrol altına almaktır. Bu grup ilaçların özellikleri

- 1- Yavaş etkilidirler ve etkileri haftalar aylar sonra başlar

2- İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve ESH'de düşüşe neden olur

3- Fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar

4- Radyolojik olarak erozyon gelişimini veya radyolojik kötüleşmeyi engeller (55).

Methotreksat :

Metotreksat, hem tek başına hem de diğer başka uzun etkililerle birlikte romatoid artrit tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır. Ayrıca romatolojide yapılan diğer ilaç çalışmalarının etkinliği metotreksat etkinliği referans olarak yapılmakta ve her türlü ilaç etkinliği bununla kıyaslanmaktadır. Metotreksat, esas olarak folik asid antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat reduktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar(56) . MTX RA tedavisinde en etkileyici olan tarafı eklem hasarının radyografik olarak azaltılabileceğinin kanıtlanmış olmasıdır. Erken RA hastalarında 2 yıllık kullanım sonucunda, methotreksat neredeyse etenercept kadar etkin bulunmuştur (57). Romatoid artrit için haftada bir gün, 7.5 mg gibi küçük dozla başlanılır. Bu doz hastanın yanıtına göre ayda bir, 2.5 mg kadar arttırılır. Romatoid artritte genellikle kullanılan idame doz haftada bir 7.5 - 15 mg'dır. Bazen daha yüksek doza (20 mg ve üzerine) çıkılır. Ancak bu yüksek dozda emilim iyi olmadığından tedavi parenteral yapılması uygun olur. Yan etki, tedavinin ilk senesinde hastaların yarısında görülür. Bunlar en sık olanı iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve ağızda aftır (55).

Sulfasalazin: (SSZ)

SSZ, 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridinin azo bağlı ile bağlanması sonucu oluşan bir bileşiktir. Neredeyse 50 yıldır yaygın olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. SSZ, 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin olmak üzere iki aktif potansiyel ajan içerir. RA tedavisinde sülfapiridinin aktif olduğu ileri sürülmektedir. SSZ'in kendisinin de hastalığı modifiye etmede önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. SSZ'in antiinflamatuar ve immünomodulatuar etkileri; prostaglandin ve lökotrien sentez inhibisyonu, oksijen radikallerinin azatılması, T ve B hücre fonksiyonlarının inhibisyonu olarak özetlenebilir.

İlaç sıklıkla hafif ve orta derecede şiddetli hastalıkta ve MTX içeren ikinci basamak ilaç kombinasyonlarında kullanılır (58) .

Altın Tuzları :

Organik altın bileşikleri RA tedavisinde 50 yılı aşkın bir zamandır kullanılmaktadır. Terapötik yanıt tedavi edilen hastaların %40-50'sinde, 20-30 haftalık tedaviyi takiben ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde mevcut olmayan altın tuzlarının parenteral ve oral formları vardır (58,59).

D-Penisilamin (DP)

Diğer çoğu DMARD'da olduğu gibi D-penisilamin'in aktivasyonunun kesin mekanizması da bilinmemektedir. Tedavi sinovyal dokudaki T hücre alt Grupları üzerinde orantısız bir etki yaparak, T lenfositlerde belirgin bir azalmaya neden olur. Bu durum, DP'in CD4 yüzeyel antijenine sahip T hücrelerini direkt etkileyerek selektif bir immnosupresyon sağladığını göstermektedir. DP kullanımı bir çok yan etki ile ilişkilidir. Ciddi hematolojik ve renal yan etkilerden dolayı kan ve üriner sistem takipleri zorunludur (60,61).

Azatiopirin:

MTX içeren konvansiyonel tedavilere yanıtsız hastalar için rezerve edilen bir antimetabolittir. Azatioprinin RA kullanılan günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gün olup klinik etkinlik genellikle 12-24 hafta arasında başlar, Periyodik karaciğer fonksiyon testleri ve komple kan sayımı monitorizasyonu yapılmalıdır.çoğu kez “steroid'den sakınma ajanı” olarak tek başına ve kombinasyon biçiminde kullanılmıştır (58,62).

Siklofosfamid:

Siklofosfamidin günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gündür. Son zamanlarda RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve başka ilaç seçeneğinin olması nedenlerinden dolayı pek tercih edilmemektedir (59).

Leflunamid:

RA hastalarına leflunamid tedavisi verilirken kararlı plazma düzeyine ulaşmak için ilk 3 gün günlük 100 mg yükleme dozu, daha sonra da 20 mg leflunamid ile devam edilir. Klinik kullanımda monoterapi olarak kullanılabileceği

gibi kombine olarak da kullanılabilir (52). RA'nın radyolojik ilerlemesini yavaşlattığını iddia eden birçok çalışma mevcuttur (63).

Antimalaryal ilaçlar;

Hafif-orta derece romatoid artritte etkilidirler. İlacın klinik cevabını görmek için çoğunlukla 6 ay beklemek gerekir. Antimalaryal ilaçların hem etkisi hem de yan etkisi diğer uzun etkili ilaçlarla karşılaştırıldığında oldukça azdır ve antimalaryal ilaçlar ne yazık ki romatoid artritte, uzun etkili ilaçlardan beklenen etkiyi yani radyolojik olarak erozyonları önleyemez.

Nadiren miyopati de neden olabilir. Asıl önemli olan yan etki ise retinopatidir. Bu korkulan yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir ve görmede azalma ile ortaya çıkar. Özellikle kırmızı ışığa karşı görme alanlarında skotomlar saptanır. Bu tablo ilerlediğinde geri dönülmeyen makulopati ile hasta kör olur. Bu yan etkinin azlığının bir nedeni de senede bir görme alanı muayenesi ile retinal toksisitenin denetlenmesi, herhangi bir patoloji yakalandığında ise reversibl olması nedeniyle ilaç dozunda azaltılmaya gidilmesi veya gerektiğinde ilacın durdurulmasıdır. İlaç kesilmesini gerekli ciddi problemler genellikle % 1'den daha azdır. (55,64).

1.13.3. Yeni Tedavi Ajanları

RA'da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF merkezi rol oynar. RA hastalarının sinovyumlarında TNF ve TNF reseptörlerinin aşırı derecede bulunduğunu gösterir çalışmalar vardır. Anti-TNF ilaçlar, yalnız RA'da değil diğer birçok inflamatuvar hastalıkta da kullanılmaktadır. Özellikle psöriasis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit gibi hastalıklar buna örnek olarak verilebilir (65,66).

Etenercept:

Etenercept soluble TNF resöptör füzyon proteindir. Kontrollü çalışmalarda daha yüksek dozda etkinliğinde değişme yapmaksızın yan etkilerde artmaya neden olduğu için önerilen doz haftada 25mg deri altı uygulamadır (67). Etenerceptin RA'da kullanımına ilişkin ilk çalışmalar 1997 yılına dayanmaktadır. Weinblatt ve arkadaşları etenercept'i methotreksat ile birlikte kullanılmasıyla ACR yanıtlarının dahi iyi olduğunu tesbit etmişlerdir (68).

İnfliksımab :

İnfliksımab anti-TNF monoklonal antikorudur olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3mg/kg, 0, 2 ve 6 haftada daha sonra 8 haftada birdir. Bazı hastalarda idame 4-6 haftada bir verilecek şekilde kısalabilir. İnfliksımab'ın diğer DMARD'lar ile kombinasyonu ilk çalışmaların ardından yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada methotreksat ile kombine infliksımab alan grubun radyolojik ilerlemesi 54 ayın sonunda % 0.5 olurken sadece methotreksat alan grubun aylık radyolojik ilerlemesi %10 bulunmuştur (67).

Adalimumab:

Tamamen monoklonal insan antikorudur. Bu rekombinant insan IgG 1 monoklonal antikorunun en önemli avantajı daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır.. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir ve 40 mg dozunda deri altına 15 günde bir yapılır. Nötralize insan anti-human antikorları oluşsa da oranı %1 ve altında görülmüştür (67,69).

Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir. Bu antagonizmayı kompetitif inhibisyonla yapar. Bazı uzmanlara göre diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda anakinra bir seçenek olarak kullanılabilirdiği belirtilmektedir. Metotreksat'la kombine olarak kullanılmasının ek katkısı olmamaktadır (67,70).

Ritüksımab

Ritüksımab lenfoma tedavisinde uzun süredir kullanılan anti-CD20 monoklonal antikorudur. Belirgin B hücre depleksyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksosite, antikor aracılı hücre sel sitotoksosite ve apoptosıs üzerindeki etkisiyle etkinliğini gösterir (67).

2. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

2.1. Olgular

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen ACR'nın 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş hastalık süresi en az iki yıl olan 28 i bayan, 12 si erkek toplam 40 RA'li hasta ile aynı sayıda kontrol gurubu sağlıklı kişiler çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya başlamadan önce, çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için sözlü onayları alındı.

Çalışmada yer alan hastalar minimum 2 yıl yada daha uzun süredir RA tanısı almışlardı. Çalışmada yeralan kontrol gurubunda alınan bireylerde ve birinci derece yakınlarında romatolojik bir hastalık öyküsü olanlar dışlandı. Hasta ve kontrol gurubunda ESH , CRP , RF , antiRA-33 bakıldı. Hasta gurubunda hastalık süreleri not edildi ve ayrıca hastalık aktivite skoru (DAS28) hesaplandı.

Laboratuvar incelemeleri için çalışmaya alınan kişilerden bir gecelik açlık sonrası antekubital venden antiRA-33 ölçümü için EDTA'lı tüplere kan alındı. En geç 1 saat içerisinde 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı, 2-8 derece ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledilerek çalışılması için -20 derecede derin dondurucuda 12 hafta süre ile saklandı.

CRP: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

RF: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

ESH: Becton Dicson test kitleri ile BD Sedisystem (USE) marka cihazda otomatik olarak çalışıldı.

AntiRA-33: AESKULİSA(Germany) marka test kiti Triturus (İtaly) marka cihazda otomatik olarak enzim İmmunoassey (EİA) yöntemle çalışıldı. Kit

prospektüsüne uygun olarak < 12 U/ml normal, $12-18$ U/ml şüpheli, > 18 U/ml pozitif olarak değerlendirildi.

2.2. İstatiksel analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 programına yüklendi ve verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi Khi-kare testi ve Fisher kesin Khi-kare testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama 1 standart sapma denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Olgular 2 grupta toplandı. Birinci grupta, hastalık süresi en az iki yıl olan 28 i bayan, 12 si erkek toplam 40 RA'li hasta, ikinci grupta 40 sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Grup 1'deki hastalar tedavi olarak DMARD ve/veya anti-TNF tedavisi alıyordu.

Çalışmaya alınan 1. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 48.67 ± 09.70 yıl iken, 2. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 45.82 ± 09.36 yıl olarak bulunmuştur. 2 grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

1. Gruptaki hastaların minimum hastalık süresi 2 yıl maksimum hastalık süresi 20 yıl bulundu. hem hasta hem kontrol gurubunda bireylerin 12 si (%30) erkek, 28'i (%70) kadındı. Guplar arası anlamlı bir fark saptanmadı.

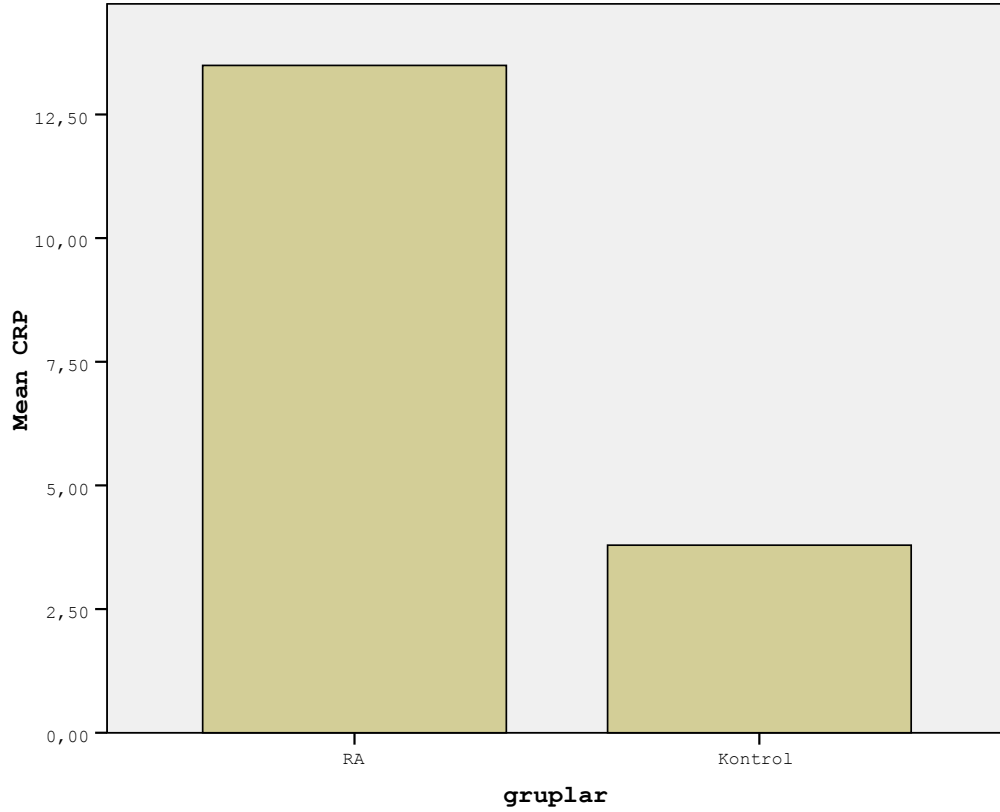
1. Gruptaki hastaların bireylerin minimum hastalık süresi 2 yı maksimum hastalık süresi 20 yıl olup ortalama hastalık süresi $5,27 \pm 4.17$ yıl olarak bulundu.

1. Gruptaki hastaların CRP düzeyi 13.49 ± 1365 iken Grup 2'de CRP düzeyi 3.79 ± 3.17 olup gruplar arası fark önemli bulundu ($p<0.05$).

1. Gruptaki hastaların ESH düzeyi $37,90 \pm 63,73$ iken Grup 2'de ESH düzeyi $14,47 \pm 12,29$ olup gruplar arası fark önemli bulundu ($p<0.05$).

2. Hastaların romatoid faktör (RF) pozitifliği Grup 1'de 32 hastada pozitifken (%80) iken, Grup 2'de 8 hastada pozitif (%20) olup gruplar arası fark önemli bulundu ($p<0.05$).

1. Gruptaki hastaların AntiRA-33 düzeyi $12,47 \pm 49,76$ U/ml, Grup 2'de AntiRA-33 düzeyi $1,96 \pm 1.82$ U/ml olup gruplar arası istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

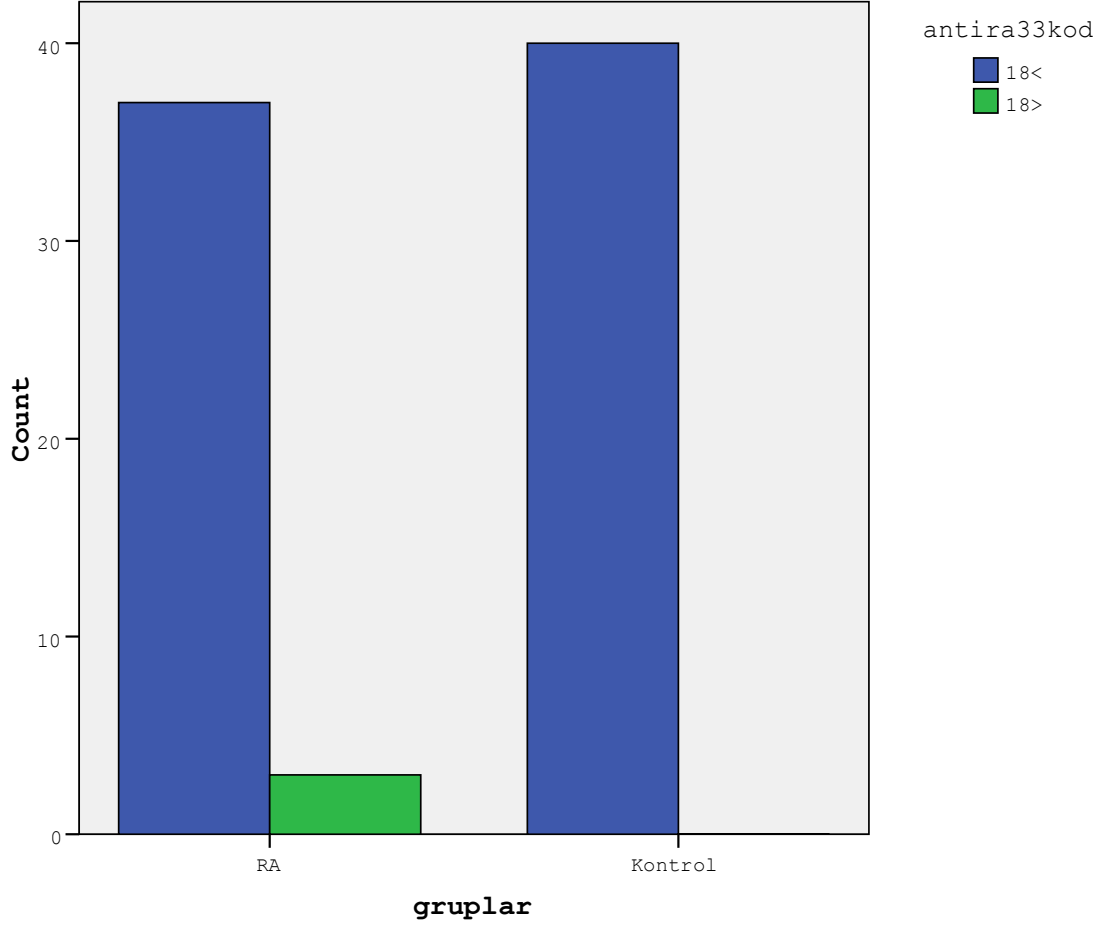
Grafik 1: Gruplar arası CRP değerleri

1.Gruptaki hastaların CRP düzeyi 13.49 ± 13.65 iken Grup 2’de CRP düzeyi 3.79 ± 3.17 olup gruplar arası fark önemli bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 2 : Gruplar arası ESH, CRP, Anti-RA 33 değerleri

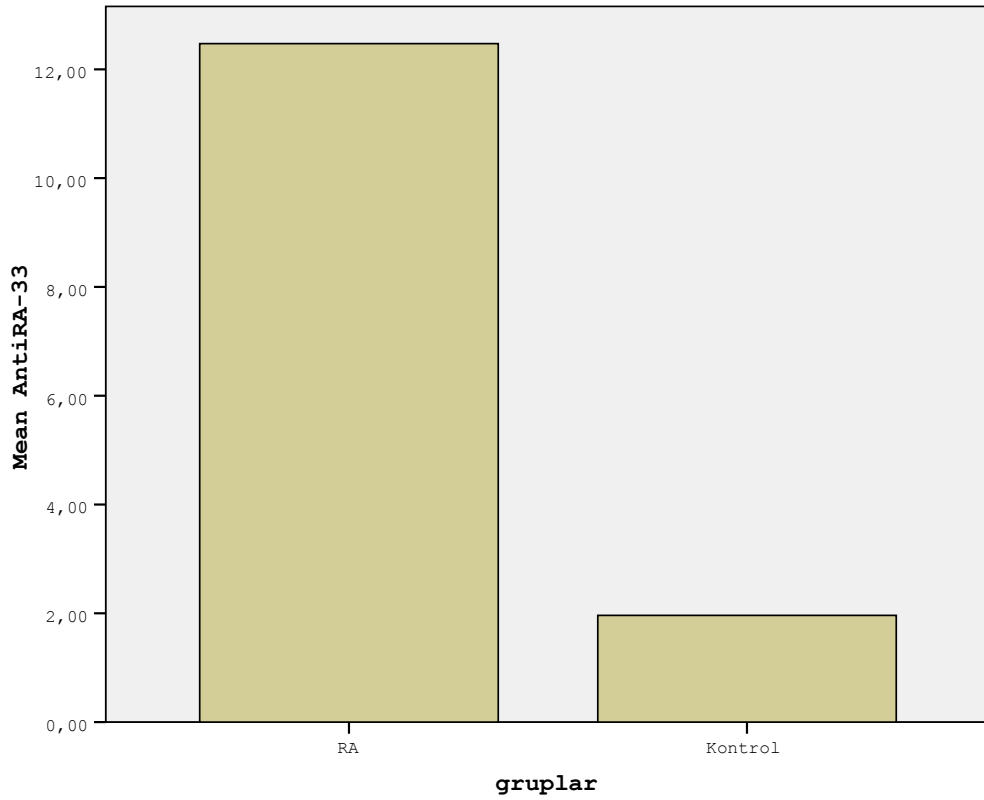
	RA	KONTROL	SONUÇ
ESH	$37,90 \pm 63,73$	$14,47 \pm 12,29$	$p < 0,05$ önemli
CRP	$13,49 \pm 13,65$	$3,79 \pm 3,17$	$p < 0,05$ önemli
AntiRA-33	$12,47 \pm 49,76$	$1,96 \pm 1.82$	$p > 0,05$ önemsiz

Grup 1 ve Grup 2 ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplararası fark önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Grafik 2 : Gruplar arası anti RA-33 değerleri

Anti RA-33 değerleri 12 U/ml altı ve 18 U/ml üstü olarak alınıp değerlendirildiğinde gruplararası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Grafik 3 : Gruplar arası anti RA-33 ortalama değerleri



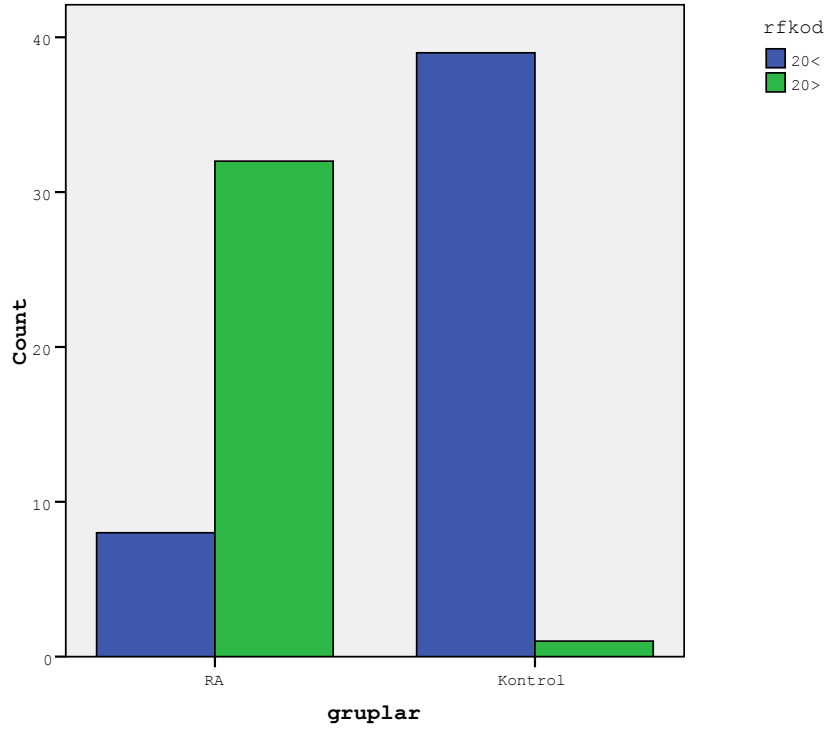
1. Gruptaki hastaların AntiRA-33 düzeyi $12,47 \pm 49,76$ U/ml, Grup 2’de AntiRA-33 düzeyi $1,96 \pm 1,82$ olup gruplar arası istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 3 :Gruplar arası anti RA-33 değerleri

GRUPLAR	AntiRA-33 12U/ml altı	AntiRA-33 18U/ml üstü	TOPLAM
HASTA SAYI	37	3	40
%	92,5	7,5	100
KONTROL SAYI	40	-	40
%	100	-	100
TOPLAM SAYI	77	3	80
%	96,3	3,8	100

$p > 0,05$

AntiRA-33 değerleri 12 U/ml altı ve 18 U/ml üstü olarak alınıp değerlendirildiğinde gruplararası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Grafik 4: Gruplar arası RF değerleri

Hastaların romatoid faktör (RF) pozitifliği Grup 1’de 32 hastada pozitifken (%80) iken, Grup 2’de 8 hastada pozitif (%20) olup gruplar arası fark önemli bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4 : Gruplar arası RF değerleri

GRUPLAR		RF 20<	RF 20>	TOPLAM
HASTA	SAYI	8	32	40
	%	20	80	100
KONTROL	SAYI	39	1	40
	%	97,5	2,5	100
TOPLAM	SAYI	47	33	80
	%	58,8	41,3	100

Gruplara ilişkin RF değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Görüldüğü gibi hasta gurubunda % 80'inde RF 20 nin üzerindeyken , kontrol gurubunda % 2,5 inde ancak 20 üzerinde saptanmıştır.

TARTIŞMA

RA populasyonun % 0,3-1,5' ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. RA en ciddi sekellerini hastalığın ilk 1-2 yılında bırakmakta bu da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Kalıcı radyolojik bulgular ve romatoid nodüller sıklıkla hastalığın geç döneminde ortaya çıkmaktadır. Tipik semptomları olan hastalarda tanı, sıklıkla hastalığın ilk yılında kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. Atipik ilerleme gösteren semptomları olan birçok hastada RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır (71,72).

RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test RF'dir. RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir (71). RF RA'lı hastaların serumlarında değişik çalışmalarda %50-80 oranında bulunmaktadır, ancak sağlıklı bireylerde %5 kadarında pozitif olup yaşla birlikte %15 lere çıkabilmektedir. Ayrıca SLE, scleroderma, sjögren sendromu, psöriatik artrit, gut, viral enfeksiyonlar, malignansiler de de RF pozitifliği bulunabilmektedirler. Hastalarda ilk bulgu sıklıkla artrit olup diğer tanısal bulgular daha geç ortaya çıkmakta, buda erken tanı koymada zorluklara neden olmaktadır. Bu nedenlerle erken tanı ve prognoza ait bilgi verebilecek serolojik çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (72).

RA için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek spesifitede olmalı ve RA'yı diğer artritlerden ayırabilmelidir. Yakın zamanda, nükleer proteine karşı 33 kD ağırlığında otoantikolar tanımlanmıştır. Bu otoantikolar RA'lı hastaların %35'inde tespit edilirken birkaç istisna dışında diğer otoimmün ya da dejeneratif romatoid hastalığı olan hastalarda tespit edilmemiştir. Bu yüzden, antijene RA 33 denilmiştir (49,50). Anti-RA33 erken RA'ı diğer artritlerden ayırt etmede faydalıdır. Bu antikörün ayırt etme özelliğinin RF' ten daha iyi ve onu tamamlayıcı olduğu düşünülmüştür (71).

Skriner ve ark. yaptıkları çalışmada RA 33'ün saflaştırılmasını ve kısmi dizi yapısını açıklamışlar. Dahası, RA 33'ün 40S hnRNP kompleksinde yer aldığı ve ssDNA (single-stranded DNA) üzerinde yapılan afinite kromatografisinde A2'den

farksız olduğu gösterilmiştir. Beraber alındığında, bu veri yüksek oranda RA33 ve A2'nin aynı olduğunu söylemektedir. Anti RA-33 ham nükleer özleri ya da rekombinan antijenleri immunblot tekniğinde çalışmakla kolaylıkla tespit edilebilir. Rutin çalışmada immunblottingden daha az hassas olan ELISA da kullanılabilir (49,50).

Schellekens GA ve ark. 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada erken artritli olan hastalardan 47 serumu anti-RA33 açısından incelemişler ; takip eden 8-14 ay içinde hastalara kesin tanı koymuşlardır . Buna ek olarak , 4 aydan uzun süredir sınıflanamayan artritli olan ve anti-RA33 pozitif olan 7 hasta 2 yıl kadar takip etmişler, başlangıçta 47 hastanın 4'ünde anti-RA33 pozitif iken zamanla 14 hastaya RA tanısı koymuşlardır ; bu 4 hastada tanı alan gruptaydı . RA tanısı almayan hastaların hiçbirinde anti-RA33 pozitif değildi. Başlangıçta anti-RA33 pozitif olan 7 hastanın takiplerinde bunların tümünün 3 yıl içinde RA tanısı aldığı gözlemlenmiştir. Sonuçta anti-RA33 erken RA'yi diğer artritlerden ayırt etmede faydalıdır . Bu antikorun ayırt etme özelliğinin RF' ten daha iyi ve onu tamamlayıcı olduğu düşünülmüştür (2).

Hueber ve ark. yaptıkları çalışmada RA'te anti-Sa antikorlarının sensitivite ve spesifitesini belirlemek hedeflenmiştir. Altmışyedi RA hastası, 180 diğer romatizmal tanıları olan hastalar ve 30 sağlıklı kontrolün serumlarında anti-Sa antikor, RF ve anti- RA33 düzeyleri çalışılmıştır. Altmışyedi RA hastasının 31'inde erken RA tanısı vardır, hastalık süreleri 3 aydan kısadır. RA hastalarının 21'inde (%31), 180 kontrol hastasının sadece 4'ünde anti-Sa pozitif bulunmuş; anti- Sa antikorunun RA için spesifitesi yaklaşık %98 olarak hesaplanmıştır. Anti-Sa pozitifliği, ne RF ile, ne de anti-RA33 ile ilişkili bulunmamıştır. Anti-RA33 antikoru, 21 RA'li serumda pozitif bulunmuştur ki, bunlardan sadece 8'i aynı zamanda anti-Sa içermektedir. Böylece, 34 RA serumu (%51) her iki otoantikordan birini içermektedir ve daha da önemlisi, bu serumların 18'inde RF negatiftir. Üstelik, erken RA'li 31 hastanın 12'sinde (%40) anti-Sa ve /veya anti-RA33 pozitif çıkmıştır. Bu çalışmada her ne kadar örnek sayısı az olsa da, anti-Sa antikorunun RA için yüksek spesifite gösteren umut verici bir serolojik marker olduğu düşünülmüştür (73,74).

Cordonnier ve ark. yaptıkları bir çalışmada erken RA in serolojik profilini belirlemek ve AKA, APF, anti-RA33 antikor ve antinükleer antikor (ANA) un tanıda ek faydaları olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır. RA tanısı düşündüren 69 erken poliartritli hasta çalışmaya alınmış, değişik aralıklarla 24 ay sonra RF dahil tüm otoantikor düzeylerine bakılmıştır. 24 aylık takipten sonra, hastalar RA (n=49), sınıflandırılmayan poliartrit (n=15) ve diğer romatolojik hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır. Erken RA'li hastalarda markerların sensitivitesi RF için % 40.8, AKA için %36.7, APF için %28.6 ve anti-RA33 için %28.6 bulunmuştur. RF negatif RA hastalarında %51.7 oranında AKA, APF, anti-RA33 ve /veya ANA pozitif saptanmıştır. AKA, APF ve anti-RA33 pozitifliği tüm takip boyunca devam ederken; tedavi alan erken dönem RA hastalarının %58'inde zamanla RF negatifleşmiştir. İstatistiksel analizlerde erken RA için sadece RF ve AKA yada RF ve APF'nin bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı parametreler olduğu sonucuna varılmıştır (73-75).

Ancak prospektif bir çalışmada RF, anti-siklik sitrüline peptid antikorları (anti-CCP) ve anti-RA33 antikorları incelenmiştir. Erken inflamatuvar eklem hastalığı olan (3 aydan kısa) 200 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan 102'sinde RA, kalanlarda diğer inflamatuvar eklem hastalıkları gelişmiştir. RF değerinin 50 U/ml ve üzerinde olduğu durumlarda, anti- CCP ve anti-RA33 antikorlarının ek bir tanısasal katkısı olmadığı saptanmıştır. RF değeri 50 ve yüksek olanlarda RF ve anti-CCP benzer bir sensitivite ve RA için yüksek bir spesifite göstermiştir. Anti-RA33 daha az spesifiktir ve RF ve anti-CCP ile korele değildir. RA'li hastaların %72'si bu üç otoantikordan en az birisini göstermiştir; bu oran RA olmayanlarda %15 dir. RF'ün 50 ve üzerinde olması ve anti-CCP pozitifliği, eroziv hastalığın belirteciyken, anti-RA33 hafif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Erken inflamatuvar eklem hastalığında, kötü prognozlu RA hastalarının belirlenmesinde basamaklı antikor tayininin hassas ve efektif bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür. Bunun için RF ile başlamak, RF 50'nin altında olanlarda anti-CCP antikorunu, ve en sonunda da anti-RA33 antikorlarına bakmak önerilmiştir (74-76).

Nell V P K ve ak. 2005 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada RF , anti-siklik sitrüline peptid antikorları (anti-CCP) ve anti-RA33 antikorları incelenmiştir . Erken inflamatuvar eklem hastalığı olan (3 aydan kısa) 200 hasta

çalışmaya alınmıştır. Hastalardan 102'sinde RA, kalanlarda diğer inflamatuvar eklem hastalıkları gelişmiştir. RF değerinin 50 U/ml ve üzerinde olduğu durumlarda, anti-CCP ve anti-RA33 antikorlarının ek bir tanısal katkısı olmadığı saptanmıştır. RF değeri 50 ve yüksek olanlarda RF ve anti-CCP benzer bir sensitivite ve RA için yüksek bir spesifite göstermiştir. Anti-RA33 daha az spesifiktir ve RF ve anti-CCP ile korele değildir. RA'li hastaların %72'si bu üç otoantikordan en az birisini göstermiştir, bu oran RA olmayanlarda %15 dir. RF'ün 50 ve üzerinde olması ve anti-CCP pozitifliği eroziv hastalığın belirteciyken, anti-RA33 hafif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Erken inflamatuvar eklem hastalığında, kötü prognozlu RA hastalarının belirlenmesinde basamaklı antikor tayininin hassas ve efektif bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür. Bunun için RF ile başlamak, RF 50'nin altında olanlarda anti-CCP antikoru ve en sonunda da anti-RA33 antikorlarına bakmak önerilmiştir (38,51).

Son yıllarda yapılan çalışmaların da gösterdiği gibi AntiRA-33 düzeylerinin erken artritli hastalardaki tanısal değeri tartışmalıdır. Nell V P K ve ak. Yaptıkları çalışmada RA tanısı için tanıya RF ölçümü ile başlamak, RF değeri ve anti-CCP antikoru negatifse AntiRA-33 ölçmek tanıda yardımcı olabilir. Ancak bizim çalışmamızda 1.Gruptaki hastaların AntiRA-33 düzeyi $12,47 \pm 49,76$ U/ml, Grup 2'de AntiRA-33 düzeyi $1,96 \pm 1.82$ U/ml olup gruplar arası istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. AntiRA-33 değeri 18 u/ml üzerinde 3 hastada yani %7.5'inde pozitif olarak bulundu, kontrol grubunda hiç pozitif değer yoktu.

Çalışmamızda, Anti-RA33 düzeyinin daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak kontrol grubuna göre yüksek olmamasının olası nedenleri, Türk toplumunda Anti-RA33 düzeyinin epidemiyolojik çalışma ile belirlenmemesi, daha önceki çalışmalarda yöntem olarak Western blot kullanılıp bizim çalışmamızda ise ELİSA yönteminin kullanılması ile açıklanabilir.

Her ne kadar literatürde Anti-RA33 düzeyinin RA'da yüksek olduğuna dair yayımlar varsa da bu yüksekliğin ileride yapılacak çalışmalar ile doğrulanmaya ihtiyaç olduğu çalışmamızda anlaşılmıştır.

Bu konuda yapılan çalışmalar sonuçlandıkça antiRA-33'ün, RA hastalarında tanı amaçlı kullanılıp kullanılmayacağına karar verilecektir.

KAYNAKLAR

- 1 - Maini RN, Zvaifler NJ: Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Klippel JH, Dieppe PA (ed).Rheumatology. St Louis :Mosby,1994;3:1,1-4.
- 2- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-spesific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-281.
- 3- Keser G. Romatoid artritte laboratuvar testleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;6:31-34.
- 4- Üreten K. Romatoid artrit:Laboratuvar bulguları. Prospect 2003;5;3;15-20.
- 5- Firestein GS: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh (7th) edition Philadelphia 2005: 996-1042.
- 6- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-6.
- 7- Ergin S: Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe KY(eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon cilt 2.Güneş Kitabevi Ankara, 2000; 1549-1576.
- 8- Fresko İ. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:7-11.
- 9- Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. Arthritis Res. 2000;2(2):115-125.
- 10- Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D (eds). Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford University Press, London 1998: 983-1004.
- 11- Fresko İ. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:7-11.
- 12- Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, Philadelphia 2000: 192-229.

- 13- Silmon AI, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (3): 265-272.
- 14- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-6.
- 15- Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı*, Güven Matbaası, İzmir 2003; 209-227.
- 16- Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1549-1576.
- 17- Symons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis determinants of onset persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
- 18- Başaran P: Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi Harris ED, Budd CR, Firestein GS çeviri editörü: Arasıl T. *Kelley Romatoloji 7. baskı*. Ankara Güneş Kitabevi 2006;66:996-1042.
- 19- Jorgensen C, Djouad F, Fritz V, Apparailly F, Ponce P, Noel D. Mesenchymal stem cells and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:483-5.
- 20- VanderBorghet A, Geusens P, Raus J, Stinissen P. The Autoimmune Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Role of Autoreactive T Cells and New Immunotherapies. *Semin Arthritis and Rheum*. 2001;31(3):160-175.
- 21- Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:12-17.
- 22- Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:475-480.
- 23- İnanç N, İnanç M. Erken romatoid artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(25):18-24.
- 24- Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang- Miller A, Hunder GG, et al. Prognostic Markers of Radiographic Progression in Early RA. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 43-54.

- 25- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heineqard D, Saxne T. Prognostic Laboratory Markers of Joint Damage in RA. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
- 26- Gencay Can.A, , Günendi.Z. Romatoid Artritte Prognostik Faktörler Romatoloji dergisi 2008; 23: 60-2.
- 27- Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of Radiographic Joint Damage in Patients with Early RA. *Ann Rheum Dis* 2001 ;6010:924-7.
- 28- Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001:967-100.
- 29- Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid Arthritis: Evalution and Management-Early and Established Disease. In: *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PA (Eds) Mosby, London 1994:3.13.1-3.13.14.
- 30- Yalçın P: Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. Harris ED, Budd CR,Firestein GS çeviri editörü: Arasıl T. *Kelley Romatoloji* 7. baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006;66:1043-1078.
- 31- Odell JR.Rheumatoid arthritis: Clinical picture.Koopman WJ (ed) *Arthritis and Allied Conditions rheumatology* 14 edition, Philadelphia 2001;58:1153-1186.
- 32- Emery P, Symmons DP. What is early Rheumatoid arthritis?:defination and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* , 1997; 11(1): 13-26.
- 33- Sterling G West MD. *Rheumatology Secrets* çeviri ed:Şirinoğlu I. Nobel Tıp Kitabevleri 2005;19:117-128.
- 34- Sterling G West MD.Çeviri ed:Şirinoğlu I.Romatolojinin Sırları.Nobel Tıp Kitabevleri 2005:117-128.
- 35- Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ:Local immuno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701.
- 36- Yalçın P: Romatoid Artrit Kelley *Rheumatology* çeviri editörü: Arasıl T. Güneş Kitabevi Ankara 2006;66:1043-1078.

- 37- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001;921-1000.
- 38- Keser G. Romatoid Artitte laboratuar testleri.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;7:31-40.
- 39- Lipsky PE. Rheumatoid arthritis laboratory findings. In Braunwald E et al. Harrisons 15th Principles of Internal Medicine, New York, Mc Graw Hill 2001:1928-1937.
- 40- Vincent C, Simon M, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Cantagrel A, Fournie B, Mazieres B, Serre G. İmmunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25:838-846.
- 41- A. J. W. Zendman. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology Oxford. London 2006;45(1):20-5
- 42- Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2005;23:69-76.
- 43- Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987;13:545-568.
- 44- O.M. R. Westwood, P. N. Nelson and F. C. Hay. Rheumatoid factors: what's new? Rheumatology 2006 ;45(4):379-385.
- 45- Chan KWA, Felson DT, Yood RA, et al. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:814-20.
- 46- RE. Moore. Immunochemical Methods. Kenneth D. McClatchey (ed). Clinical Laboratory Medicine 2003; 12: 241-259.
- 48- Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in RA? J Rheumatol 2003;31:838-40.

- 49- Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, Fischer I et al. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *J Clin Invest.* 1997; 100(1): 127–135.
- 50- Fritsch et al .Characterization of autoreactive T cells to the autoantigens RA33 (hnRNP A2) and filaggrin in patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2002 169:1068-76.
- 51- Nell V P K, Machold K P, Stamm T A et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2005;64;1731-1736.
- 52- Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisi: Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006; 2(25):46-51.
- 53- J. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:163-77.
- 54- Doyt L. Conn, MD, S. Sam Lim, New Role for an Old Friend: Prednisone Is a Disease-Modifying Agent in Early Rheumatoid Arthritis. *Curr Opinion in Rheumatol.*2003;15:193-6.
- 55- Yurdakul . S. Uzun Etkili İlaçlar. Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006,2(25):52-59.
- 56- Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershvin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004 :34(1):465-83.
- 57- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2003;343(22):1586-93.
- 58- Bilgen ŞA. Romatoid artrit tedavisi. *Prospect* 2003;5;3;25-32.
- 59- Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar. Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006;2(25):46-51.

- 60- Gordon DA. Gold compounds and penicillamine in the rheumatic diseases. Textbook of Rheumatology In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy Sledge CB, editors. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Company. 1997;759-69.
- 61- Balaban B, Tan.K, Alaca.R. Romatoid artrit tedavisinde hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar. Türk Romatoloji Dergisi 2001;16;3:177-186.
- 62- Sivrioğlu K. Romatoid artitin tedavisi. Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7.baskı.Güneş Kitabevi 2006;67:1079-1100.
- 63- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum. 2000 ;43(3):495-505.
- 64- Van der Heijde DM, van Reil PL, Nuver-Zvart LH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasa-lazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989; 1036-8.
- 65- Ertenli.İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(25):60-64.
- 66- Cush JJ. Cytokine therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weishman MH, eds. Mosby Rheumatology. 3(ed) Edinburg : Elsevier Limited; 2003;461-89.
- 67- Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(25):60-64.
- 68- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med. 1999 ;28;340(4):253-9.
- 69- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking con-cominant methotrexate. The ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003;48:35-45.

- 70- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
- 71- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Bredeveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-163.
- 72- M. R. Westwood, P. N. Nelson¹ and F. C. Hay. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology* 2006; 45(4): 379-385.
- 73- Yanık B, Külçü DG. Romatoid artrit'te yeni tanısal otoantikorlar. *Türk Romatoloji Dergisi*. 2008;23; 3:097-099.
- 74- Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.1999; 38(2): 155-159.
- 75- Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, de Bandt M, Elias A, Nicaise P, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(7): 620-4.
- 76- Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(12): 1731-6.