



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ROMATOİD ARTRİT HASTALIĞI VE APOPTOZİS ARASI İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM TNF- $\alpha$ , sFasL VE M30  
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Hazırlayan  
Fatih HACIMUSTAFAOĞLU

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

Danışman  
Doç. Dr. Köksal DEVECİ

TOKAT – 2016

ROMATOİD ARTRİT HASTALIĞI VE APOPTOZİS ARASI İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM TNF- $\alpha$ , sFasL VE M30  
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 21 / 08 / 2016

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

Başkan : Doç. Dr. Köksal DEVECİ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Tuna SEMERCİ

İmzası

.....  
.....  
.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun 29/08/2016 tarih ve 17-08 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

Mühür  
İmza

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğumu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(21/09/2016)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Fatih HACIMUSTAFAOĞLU

İmzası

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum değerli danışman hocam Doç. Dr. Köksal DEVECİ'ye, bilgi ve deneyimleriyle eğitim sürecime ışık tutan Yrd. Doç. Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN, Öğr. Gör. Dr. Leyla AYDOĞAN ve Öğr. Gör. Dr. İsmail BENLİ'ye, hastaların temini ve değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Hülya DEVECİ'ye ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim dalındaki Arş. Gör. Dr. Esra KESİCİ'ye, bu tezin hazırlanmasında destek ve yardımlarından dolayı Arş. Gör. Velid UNSAL, Arş. Gör. Dr. Yasemin HANOĞLU ve tüm bölüm arkadaşlarıma, çalışma sürecinde bana olan desteklerini hiç esirgemeyen, birlikte güzel anılar paylaştığım kıymetli dostlarım Fen ve Teknoloji Öğretmeni Murat ŞAHİN'e, Arş. Gör. Mehmet AYKUR'a ve Kimya Öğretmeni Sercan TURAN'a, ayrıca hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, teşekkür ederim.

## ÖZET

Romatoid artrit sinoviyal eklemleri etkileyen, kronik ve erozif poliartrit ile karakterize edilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır ve bu hastalık geri dönüşümsüz eklem sakatlığına neden olmaktadır. Günümüzde halen RA'nın etiyopatogenezi açıklığa kavuşturulamamasına rağmen, hastalığın ortaya çıkmasında ve gelişme sürecinde apoptozisin önemli rol oynadığı belirtilmektedir.

Çalışmamızın amacı RA hastalığı ile apoptozis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde serum TNF- $\alpha$ , sFasL ve M30 düzeylerinin klinik önemini incelemektir. Çalışmaya 50 (E/K 13/37) RA hastası ile 27 (E/K 8/19) sağlıklı kontrol alındı. Hastaların ortalama yaşı  $54,400 \pm 8,956$  yıl, kontrol grubunun ise  $51,148 \pm 8,231$  yıldır. Çalışmaya katılan bireylerin TNF- $\alpha$ , M30, sFasL romatoid faktör (RF), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lenfosit (LYM), platelet (PLT) ve ortalama platelet hacmi (MPV) düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastaların hastalık aktiviteleri DAS-28 (Hastalık Aktivite İndeksi-28) ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların sFasL, LYM ve PLT düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken anti-CCP, ESH, CRP, MPV, RF, TNF- $\alpha$  ve M30 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların 30'unda (%60) anti-CCP pozitif, 20'sinde (%20) ise negatif olduğu görülmüştür. Anti-CCP pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında; M30 ve RF düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubunu DAS28'e göre gruplandırıldığında ise CRP ve MPV düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunurken diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. TNF- $\alpha$  ile ESH arasında ve ayrıca sFasL ile hastalık süresi arasında zayıf ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç olarak sFasL hastalık süresini belirlemede faydalı olabilirken, TNF- $\alpha$  ve M30 RA teşhisi koymada faydalı olabilir. Bununla birlikte TNF- $\alpha$ , M30 ve sFasL'nin hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, apoptozis, TNF- $\alpha$ , sFasL, M30

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease that affects synovial joints and is characterized by chronic and erosive polyarthritis and this disease results in an irreversible joint deformation. Even though the etiopathogenesis of RA is not clarified today, it is stated that the apoptosis plays an important role in the occurrence and progress of the disease.

The purpose of our study is to investigate the clinical importance of serum TNF- $\alpha$ , sFasL and M30 levels for evaluation of the association between RA disease and apoptosis. 50 (E/K 13/37) RA patients and 27 (E/K 8/19) healthy controls were taken for the study. The average of the ages of the patients is  $54,400\pm 8,956$  years; of the control group is  $51,148\pm 8,231$  years. TNF- $\alpha$ , M30, sFasL rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), lymphocyte (LYM), platelet (PLT) and mean platelet volume (MPV) levels of the individuals in study were evaluated. Also the disease activities of the patients were interpreted with DAS-28 (Disease Activity Score-28).

While the difference among sFasL, LYM and PLT levels of the patients and the control group is statistically insignificant, the difference among anti-CCP, ESH, CRP, MPV, RF, TNF- $\alpha$  and M30 levels is found to be statistically significant. It is observed that anti-CCP is positive in 30 (60%) of the patients and it is negative in 20 (20%) of the patients. When anti-CCP positive and negative patients are compared, the difference between M30 and RF levels are found to be statistically significant while the difference among other parameters is statistically insignificant. When the patients were grouped according to DAS28, the difference between CRP and MPV levels are statistically significant, the difference between other parameters is not found to be statistically significant. A statistically significant relation is determined between TNF- $\alpha$  and ESH; and also between sFasL and the disease duration in a weak and positive direction.

In conclusion, while sFasL may be helpful for determination of disease duration, TNF- $\alpha$  and M30 RA may be useful for diagnosis of RA. Nevertheless, TNF- $\alpha$ , M30 and sFasL are not found to be associated with disease activity.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, apoptosis, TNF- $\alpha$ , sFasL, M30

## İÇİNDEKİNLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİNLER .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. <i>Epidemiyolojisi</i> .....	3
2.1.2. <i>Etiyoloji</i> .....	3
2.1.2.1. <i>Genetik Faktörler</i> .....	4
2.1.2.2. <i>Sigara</i> .....	4
2.1.2.3. <i>İnfeksiyöz Ajanlar</i> .....	4
2.1.2.4. <i>Cinsiyet ve Seks Hormonları</i> .....	5
2.1.2.5. <i>Sosyoekonomik Faktörler</i> .....	6
2.1.2.6. <i>Isı Şok Proteini (İŞP)</i> .....	6
2.1.3. <i>Patogenez</i> .....	6
2.1.4. <i>Klinik Belirtiler</i> .....	7
2.1.4.1. <i>Eklemler Dışı Bulgular</i> .....	8
2.1.5. <i>Tanı</i> .....	10
2.1.5.1. <i>Laboratuvar Bulguları</i> .....	12
2.1.5.2. <i>Radyolojik Bulgular</i> .....	14
2.1.6. <i>Tedavi</i> .....	15
2.2. Apoptozis .....	16
2.2.1. <i>Apoptozis Mekanizması</i> .....	16
2.2.1.1. <i>İntrensek Yol</i> .....	17
2.2.1.2. <i>Ekstrinsik Yol</i> .....	18
2.2.1.2.1. <i>Fas/FasL ve TNF-<math>\alpha</math>/TNFR</i> .....	19
2.2.2. <i>M30</i> .....	20
2.3. ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay).....	20

3. MATERYAL VE METOD .....	22
3.1. Hastaların Seçimi .....	22
3.2. Laboratuvar Ölçümleri .....	23
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi .....	25
3.4. Kullanılan Araç Ve Gereçler .....	25
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	25
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	42
6. KAYNAKÇA .....	50
7. ÖZGEÇMİŞ .....	61





**TABLolar LİSTESİ**

<b>Tablo 2.1.</b> 1987 ACR tanı kriterleri .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri .....	11
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışmada kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.....	25
<b>Tablo 4.1.</b> Nitel özelliklerin gruplara göre dağılımı .....	27
<b>Tablo 4.2.</b> Parametrelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırması.....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Anti-CCP ile RF ölçümlerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 4.4.</b> Parametrelerin grup Anti-CCP' ye göre karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Parametrelerin grup DAS28'e göre karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 4.6.</b> TNF- $\alpha$ , M30 ve sFasL'nin hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki.	39

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Normal ve romatoid artritli sinoviyal eklem .....	7
Şekil 2.2. RA'lı bir hastanın herniye olmuş Baker kisti görünümü .....	7
Şekil 2.3. RA daki etkilenen eklemler .....	8
Şekil 2.4. Seropozitif RA'lı 60 yaşındaki bir erkek bireye ait büyük romatoid nodüllü el .....	9
Şekil 2.5. A: Eklem çevresinde osteopeni ve metakarplarda marjinal erezyonlar proksimal interfalangeal (oklar) B: Aynı hastanın metatarsal başlarında marjinal erezyonlar.....	15
Şekil 2.6. Apoptozisin tetiklenmesi .....	17
Şekil 2.7. Fas/FasL ve TNF- $\alpha$ /TNFR yolları .....	19
Şekil 2.8. Apoptotik hücreden bölünmüş sitokreatin 18'in salınımı .....	20
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$ düzeyleri.....	30
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun serum M30 düzeyleri. ....	30
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun serum sFasL düzeyleri. ....	31
Şekil 4.4. Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum M30 düzeyleri. ....	33
Şekil 4.5. Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum TNF- $\alpha$ düzeyleri.....	33
Şekil 4.6. Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum sFasL düzeyleri. ....	34
Şekil 4.7. DAS28 skorlarına göre hastaların dağılımı. ....	36
Şekil 4.8. Grup DAS28'in serum TNF- $\alpha$ düzeyleri.....	37
Şekil 4.9. Grup DAS28'in serum M30 düzeyleri. ....	37
Şekil 4.10. Grup DAS28'in serum sFasL düzeyleri. ....	38
Şekil 4.11. TNF- $\alpha$ ve ESH arasındaki ilişki. ....	40
Şekil 4.12. sFasL ve hastalık süresi arasındaki ilişki. ....	40

**KISALTMALAR LİSTESİ**

Romatoid Artrit	<b>(RA)</b>
Romatoid Faktör	<b>(RF)</b>
C-reaktif protein	<b>(CRP)</b>
Anti-Cyclic Citrullinated Peptide	<b>(anti-CCP)</b>
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	<b>(ESH)</b>
Disease Activitiy Score-28	<b>(DAS-28)</b>
Isı Şok Proteini	<b>(İŞP)</b>
İnsan Lokosit Antijeni	<b>(HLA)</b>
T supressör hücre	<b>(Th2)</b>
T helper hücre	<b>(Th1)</b>
Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	<b>NSAİİ</b>
Tümör Nekrozis Faktör Alfa	<b>(TNF-<math>\alpha</math>)</b>
Apoptozis indükleyici faktör	<b>(AIF)</b>
Endonukleaz-G	<b>(Endo-G)</b>
Second mitochondria-derived Activator of Caspase	<b>(SMAC)</b>
Apoptotik proteaz aktive eden faktör	<b>(Apaf-1)</b>
Kaspaz aktive edici DNaz	<b>(CAD)</b>
İnaktif kaspaz aktive edici DNaz	<b>(ICAD)</b>
Death inducing singnaling complex	<b>(DISC)</b>
TNFR adapter protein with a death domain	<b>(TRADD)</b>
Fas Associating protein with a Death Domain protein	<b>(FADD)</b>
Enzyme linked immunosorbent assay	<b>(ELİSA)</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) 30- 50 yaş arasında görülen sinovial eklemleri etkileyen ve eklemlerin simetrik poliaritriti ile karakterize edilen, ağrıya sakatlığa ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık en yaygın inflamatuvar hastalık olup, dünya çapındaki yetişkin nüfusun yaklaşık %1' ini oluşturur. Ülkemizdeki prevalansı ise %0.5'in altında gözükmektedir. Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülür (Alpdemir, 2012; Calmon-Hamaty ve ark., 2014; Cemeroğlu ve ark., 2014; Akkoç, 2010).

RA'nın en önemli etkileri sinovit ve ilerleyici eklem hasarının yol açtığı ağrı ve fonksiyonel kayıptır. Hasatlığın kronik süreci ve oluşturduğu yetersizliklerden dolayı hastalığın erken döneminden itibaren hastaların fiziksel hareketleri olumsuz şekilde etkilenir. Bunun sonucu olarak da fonksiyonel yetersizlik ve yaşam kalitesinde azalma meydana gelir (Pollard ve ark. 2005; Salaffi ve Stancati, 2004; Katz, 1995). Mevcut tedaviler ise ne hastalığı önleyebilmekte ne de tam olarak tedavi edebilmektedir. Bundan dolayı da uygulanan tedaviler rahatlamaya yönelik palyatif tedaviler olarak görülmektedir (Lipsky, 2004; Levent ve Ataman, 2002). Ayrıca RA'nın tanısında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları ve immünglobulinler önemli laboratuvar belirteçleridir ama bu belirteçler hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon gösteremediklerinden özgünlükleri düşüktür (Alpdemir, 2012; Alex, 2007; Rioja ve ark., 2008).

RA'nın patogenezinde apoptozisin önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir. Apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında doku homeostazının dengelenmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Birkaç çalışmada RA'nın iltihaplı sinoviyal membran yapısında ve değişiminde apoptotik cevaptaki bir değişiklik ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun bir sonucu olarak da apoptozisin, hiperplastik sinoviyal doku da artiküler kıkırdak ve kemiğin adım adım ilerleyen yıkımına aracılık ettiği düşünülmektedir. Buna rağmen RA'nın apoptotik yolakla ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Korb ve ark., 2009; O'Connell, 2001; Nozawa ve ark., 1997; Hong ve ark., 2015).

Bu çalışmanın amacı etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen RA hastalığı ile apoptozis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde serum TNF- $\alpha$ , sFasL ve M30 düzeylerinin klinik önemini incelemektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) sinovial eklemleri etkileyen ve eklemlerin simetrik poliaritriti ile karakterize edilen, ağrıya sakatlığa ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır (Calmon-Hamaty ve ark., 2014). RA'lı hastalarda yorgunluk, düşük dereceli ateş, anemi ve akut faz reaktantlarında yükselmeler (ESH veya CRP) gibi bazı sistemik özellikler gösterir. RA'nın birinci hedefi sinovyumdur ve bu klinik özelliklerin birçoğundan sorumludur. Sinoviyal dokularda aşırı sıvı üretimi, kıkırdak yıkımı, kemik kenarlarında erozyon, tendon ve bağ dokusunda gerilme ve zarar kontrolsüz bir şekilde artar (Goldman, 2012). Tedavi edilmediği takdirde hastaların birçoğunda birkaç yıl içerisinde ilerleyici eklem hasarları ve önemli sakatlıklar ortaya çıkabilmektedir (Benjamin ve ark., 2016).

#### 2.1.1. Epidemiyolojisi

RA, dünya genelinde nüfusun %0.5-1.0 etkileyen ve yıllık insidansı %0.03 olan en yaygın inflamatuvar artrittir (Benjamin, 2016; Firestein, 2013). Ülkemizdeki prevalansı %0.5' in altında gözükmemektedir (Akkaç, 2010). Bu oranlar coğrafi konum ve ırk gibi bazı istisnalara bağlı olarak, değişik toplumlarda farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin Çin'de insidans %0.3 iken Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5 dir. Ayrıca hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın bir ilişkisi de vardır (Ergin, 2015). RA, erkeklere göre kadınlarda üç kat daha fazla görülür. Hastalık bebekler ve yaşlılar da dahil olmak üzere her yaştaki bireyi etkileyebilmektedir. Bununla birlikte kadınlarda en sık 40-50 yaş aralığında görülmektedir. Erkeklerde ise 45 yaşından daha genç olan kesimde daha yaygındır bununla birlikte insidansı yaşla birlikte hızla artmaktadır. Kadınlar arasında 45 yaşına kadar insidans artar, 75 yaşına kadar düzleşir ve daha sonra azalır (Benjamin ve ark., 2016).

#### 2.1.2. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte eklemdeki inflamasyona tepki olarak anormal bağışıklık aktivasyonuna, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks bir etkileşimi neden olduğu belirtilmektedir (Ferri, 2016).

### **2.1.2.1. Genetik Faktörler**

Prevelans ve insidansında gözlenen bölgesel değişiklikler, aile ve ikizlerle ilgili araştırmalar RA daki genetik faktörlerin önemini arttırmaktadır. Dizigotik ikizlerinde relatif risk %5 iken, bu oran monozigotik ikizlerinde %20-30'a çıkmaktadır. Birinci derece akrabaları arasında RA'lı bir hasta bulununan kişide hastalığın gelişme riski 4 kat daha yüksektir ve RA hastalarının yaklaşık %10'u RA'lı birinci derece akrabaya sahip kişilerden oluşmaktadır (Ergin, 2015).

Genetik risk faktörü olarak İnsan Lokosit Antijeni (HLA) gösterilmektedir. HLA genleri immün sistemde antijenlerin T hücrelerine sunulmasında, bu hücrelerin aktivasyonunda görev almalarına ilaveten matür olmayan T hücrelerinin timustaki seleksiyonunu da düzenlerler. 1978 yılında yapılan bir çalışmada HLA-DR ve romatoid artrit arasında genetik olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışmaya göre HLA-DR4 romatoid artrit hastalarında %70 oranında pozitif iken kontrol hasta grubunda %28 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre HLA-DR4 pozitif kişilerde romatoid artrit oluşumu için relatif riskin 4-5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fakat yeni yapılan çalışmalarda HLA ve romatoid artrit arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminden çok hastalığın şiddeti ve kroniğe gidiş eğilimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Örneğin; HLA DRB1 pozitif hastalarda romatoid artrit daha ciddi bir formu olan Felty's Sendromu gelişebilir (Özsoy ve ark., 2006; Stastny, 1978; Silman ve Pearson, 2002).

### **2.1.2.2. Sigara**

Çevresel faktörlerde en önemli risk faktörü olarak sigara kullanımı gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın şiddeti sigara kullanım süresi ve miktarıyla doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (Silman ve Pearson, 2002; Saag ve ark., 1997).

### **2.1.2.3. İnfeksiyöz Ajanlar**

Birçok mikroorganizmanın (insan parvovirüs B19, mycoplasma, kızamıkçık virüsü, alfavirüsler, hepatit B virüsü, insan retrovirüs 5, epstein-barr virüsü, escherichia coli, borrelia burgdorferi, mycobacterium tüberküloz, porphyromonas gingivalis ve proteus mirabilis) RA ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu ihtimal genetik yatkınlık

faktörleri taşıyan kişilerde görülebileceği belirtilmektedir. Ancak RA faktörlerinin ortaya çıkması olarak mikroorganizmaların gösterilmesi tartışmalı bir konudur. Açıkcası RA'nın gelişimi için tek bir mikroorganizma sorumlu değildir. Parvovirus B19 rolünü destekleyen çalışmalarda RA hastalarının sinoviyal sıvılarında, sinoviyal hücrelerinde ve/veya sinoviyal dokularında viral DNA'nın varlığını belirtilmektedir. RA hastalarının bazılarında da yüksek seviyede Epstein–Barr virus (EBV) antijenine karşılık serum antikorları ve ayrıca RA hastalarından alınan sinoviyal dokuda B hücrelerinin içinde EBV RNA'sı tespit edilmiştir. Bu bulgulara rağmen mikroorganizmaların RA'nın gelişimindeki rolü sonuçsuz kalır (Ruiz-Esquide ve Sanmarti, 2012). Ayrıca enfeksiyon oranı diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında RA da artmış olması, RA tedavisinde kullanılan bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçlarında etkisi olabileceği de belirtilmektedir (Tobón ve Youinou, 2010).

#### **2.1.2.4. Cinsiyet ve Seks Hormonları**

RA, birçok otoimmün hastalıklardaki gibi kadınlarda daha sık (3-4 kat fazla) görülmektedir ve ayrıca kadınlarda erkeklere göre genellikle daha şiddetli seyredir. RA'lı hastaların %75'inden fazlasında gebelikte remisyona girmesine rağmen doğumdan sonra sıklıkla yeni bir atak görülür. Gebeliğin RA üzerine etki mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır. Seks hormonları, immün mekanizmalar üzerine önemli etkiye sahiptir. Örnek olarak östrojen T süpressör hücre (Th2) fonksiyonunu inhibe eder ve ayrıca T helper hücre (Th1) fonksiyonunu artırır. Progesteron ise T hücre süpresör aktivitesini arttırmaktadır. Gebelik döneminde Th2 hakimiyetinin baskın olduğu belirtilmektedir. Ayrıca düşük androjen düzeyide bir risk faktörü olabilir. Testesteron T hücre süpressor aktiviteyi artırır. RA'lı erkek hastalarda testesteron seviyesi düşük bulunmuş ve bunun sebebi olarak da otoimmün hastalıklarda testesteron benzeri ürünlerin hızla okside olması gösterilmektedir. Gebelikteki RA hastalığının remisyonunun farklı bir nedeni de babaya ait HLA antijenlerine karşı otoantikorların gelişmesi olabileceği düşünülüyor. Oral kontraseptif kullanım ve erken yaş da gebelik RA'nın ortaya çıkışını geciktirdiği ve hastalığın şiddetinin azalttığı düşünülmektedir (Ergin, 2015). Ayrıca ekzojen östrojen verilmesi hatalık seyrini değiştirmemektedir. Menopozdan sonra kadınlarda RA oranının azalması androjen seviyesinin artmasına



progesteron ve östrojen seviyelerinin düşmesiyle ilişkilendirilebilir (Firestein, 2013; Ergin, 2015).

#### **2.1.2.5. Sosyoekonomik Faktörler**

Sosyoekonomik faktörler RA'nın gelişim riskini etkilemesinden ziyade hastalığın seyrini etkilemektedir. Hastalığa yatkınlıkta meslek, eğitim düzeyi, medeni durum ve sosyal grup olası risk faktörleridir. RA'nın gelişimi üzerine sosyoekonomik faktörlerin etkisi çelişkilidir (Ruiz-Esquide ve Sanmarti, 2012; Carmona ve ark., 2010).

#### **2.1.2.6. Isı Şok Proteini (IŞP)**

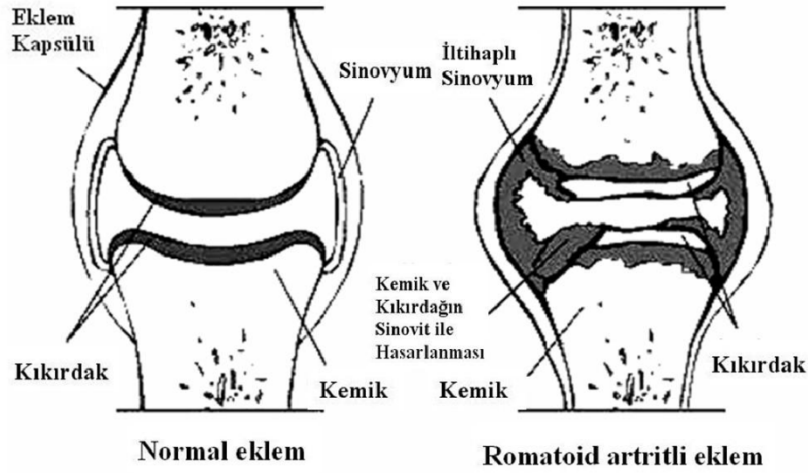
Hücreler tarafından, her türlü strese yanıt olarak üretilirler. Görevleri arasında intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve ayrıca hücreyi bakteri, ısı ve serbest oksijen radikalleri gibi etkenlerden koruma vardır. Bakteri IŞP ile insan IŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilmektedir, bu benzerliğin sonucu olarak da çapraz reaksiyona meydana gelebilir. İnflamatuar artritlerde sinoviyal hücrelerin ısı şok proteinleri oluşturdukları ve bu ışık şok proteinlerin çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı belirtilmektedir (Ergin, 2015; Alamanos ve Drosos, 2005).

#### **2.1.3. Patogenez**

RA'nın patogenezinde hücrel ve hümmoral bağışıklık sisteminin etkin olduğunu belirten birçok kanıt vardır. Hastalığı tetikleyen etmenler hala tam olarak bilinmemektedir. RA'daki patolojik değişikliklerin temelinde antijen spesifik ve çoğunluğu CD4+T olan T lenfositleri, B lenfositler makrofajlar, tip A sinoviyosit ve dendritik hücreler gibi DR pozitif hücreler tarafından kendilerine sunulan ve bilinmeyen antijenlerle aktive olmaktadır. Bu hücreler birbirleriyle etkileşime girerek farklı sitokinleri salgılayarak sinovyal proliferasyona ve sinovite sebep olmaktadır. Bu sitokinlerden en önemlileri interlökin 1b (IL 1b), IL 12, tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve interferon gammadır. Günümüzdeki tedavilerde kullanılan anti-sitokin ajanlarının ana hedefi proinflamatuar T helper 1 yanıtını engellemeye çalışmaktır.

RA'nın patogenezinde hümmoral sisteminde etkin olduğunun kanıtı sinovyumda romatoid faktörünün bulunması, immün komplekslerin oluşumu ve

kompleman sistemin aktivasyonu ile anlaşılmaktadır. Buna ek olarak, RA tedavisinde CD 20 (B lenfosit yüzey antijeni)'ye karşı geliştirilmiş otoantikorlar başarı göstermektedir. Bu da B lenfositlerin hastalık patogeneziindeki etkin olduğunu belirtmektedir (Lipsky, 2004; McInnes ve Schett, 2011).



Şekil 2.1. Normal ve romatoid artritli sinoviyal eklem (Sommer ve ark., 2005).

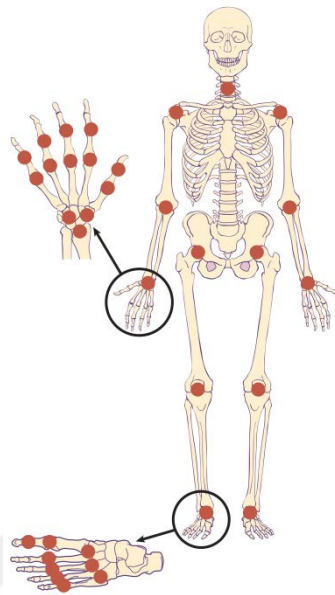


Şekil 2.2. RA'lı bir hastanın herniye olmuş Baker kisti görünümü (Kınıklı, 2015).

#### 2.1.4. Klinik Belirtiler

RA'nın başlama şekli hastadan hastaya farklılık gösterir ve hastaların yaklaşık %70'inde birkaç haftaya ve hatta aya yayılmış sinsi bir başlangıç söz konusudur (Lipsky, 2004). Hastalık tipik olarak orta yaşlı kadınlarda persistant ve progresif bir

şekilde ortaya çıkar. RA'nın en belirgin bulguları halsizlik, yorgunluk ve eklemlerde kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve sabah tutukluluğudur.



Şekil 2.3. RA daki etkilenen eklemler (Goldman, 2012).

Genellikle vücudun her iki tarafında simetrik olarak küçük ve büyük sinoviyal eklemleri etkiler. Hem diz, omuz ve ayak bilek eklemleri gibi periferik büyük eklemler hem de el parmak eklemleri, el bilek eklemleri ve ayak eklemleri gibi küçük eklemlerin tutulumu gözlemlenebilir. Etkilenen eklemlerdeki periartiküler kemikte demineralizasyon ve sinoviyal inflamasyonla erozyonlar gelişerek, eklem deformitelerine neden olur. Omurganın aşağı kısımları etkilenmez. Servikal spinal eklemlerin tutulumu meydana gelebilir, bu da spinal instabiliteye neden olur. Aktif hastalığı olanlarda tipik olarak ekstansör yüzlerde subkutan nodüller, akciğer nodülleri, oküler inflamasyon veya küçük damar vaskülitleri gibi eklem dışı belirtiler görülebilir (Grassi ve ark., 1998; Avcı ve ark., 2012; Jeffery, 2014).

#### **2.1.4.1. Eklem Dışı Bulgular**

RA'lı hastaların yaklaşık %40'ında hastalık süresi içinde herhangi bir zamanda, eklem dışı bulgular ortaya çıkabilir. RA'nın eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF(+) olan olgularda daha yüksektir (Halla ve ark., 1990).

**Romatoid nodüller:** RA'nın en sık görülen deri bulgusudur. Hastaların %20-30'unu oluşturmakta ve genellikle basınca maruz kalan yerlerdeki deri altlarında ve eklemlerin ekstansör yüzeylerinde görülmektedir (Ziff, 1990).



**Şekil 2.4.** Seropozitif RA'lı 60 yaşındaki bir erkek bireye ait büyük romatoid nodüllü el (Ferri, 2016).

**İskelet sistemi:** RA'da inflamasyona bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır ve buna bağlı olarak osteoporoz, erezyonlar ve periartiküler osteopeni gelişebilir (Romas, 2005).

**Kas tutulumu:** RA'lı hastalarda tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi gelişimi ve kas kuvvetsizliği sık görülür (Kadayıfçı ve Karaaslan, 1998).

**Göz:** RA'da en sık görülen göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır ve %10-35 oranında görülmektedir. Skleritis ve episklerit RA'lı hastaların %1'inden azında ortaya çıkar (Gümüüşdiş ve Doğanavşargil, 1999; Harris, 2006).

**Renal tutulum:** RA böbrekleri nadiren etkilemekte ve RA'nın kendisinden çok kullanılan ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Düşük derecede amiloidoz, membranöz nefropati ve glomerulonefrit görülebilir (Harris, 2006; Cutolo ve Lahita, 2005).

**Kalp Tutulumu:** En sık perikardit görülmektedir ve genelde erkek seropozitif hastalarda gelişir (Kadayıfçı ve Karaaslan, 1998).

**Karaciğer tutulumu:** RA'lı bazı hastalarda karaciğerde hafif büyüme ve enzimlerde artma görülebilir.

**Sinir sistemi tutulumu:** RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür (Hazenber ve Van Rijswijk, 1994).

**Hematopoetik sistem tutulumu:** RA'da anemi oldukça sık gözlenmektedir ve multifaktöriyel nedenlerden oluşmaktadır. En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi olabilir. NSAİİ ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir

eksikliği anemisi görülebilir. Ayrıca folik asit eksikliği ve ilaç tedavisine sekonder kemik iliği supresyonu sonucu makrositer anemi oluşabilir. Poliartiküler tutulumu olanlarda ve aktif hastalarda trombositoz olabilir. Ayrıca immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar sonucu veya altın, penisilamin, salazoprin tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (Cutolo ve Lahita, 2005).

**Vaskülit:** Parmak, tırnak yatağı, deri, periferik sinir ve iç organ tutulumu yapabilen vaskülit gelişebilir (Harris, 2006).

**Felty sendromu:** Splenomegali, lökopeni ile birlikte seropozitif RA olarak tanımlanmaktadır. Felty sendromu özellikle RF'nin pozitif olduğu, sıklıkla romatoid nodüllerin de bulunduğu, eski ve ağır RA'lı olgularda görülmektedir. Genelde bu olgularda HLA DR4 pozitifdir (Ersoy, 2005).

### 2.1.5. Tanı

RA seyri kişiden kişiye değişiklik göstermektedir ve hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltabilen bir hastalık olması nedeniyle erken tanı çok önemlidir. 1987 ACR ve 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterleri yardımıyla RA tanısı konulabilmektedir. Hastaları erken evrede teşhis etmek amacıyla, 2010 yılında ACR/EULAR'ın ortak çalışması ile 1987 tanı kriterleri revize edilmiştir. Bu tanı kriterleri baz alınarak geriye dönük karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmamış veya erken artrit olarak tanı almış hastaların yaklaşık üçte biri 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı almıştır. 2010 ACR/EULAR tanı kriterleriyle RA'yı daha erken tanıyabilmekteyiz. Günümüzde bu tanı kriterlerini sağlamadığı için RA sınıfına giremeyen ancak RA hastası olan bireyler de bulunmaktadır (Aletaha ve ark., 2010; Arnett ve ark., 1988; Krabben ve ark., 2012; Çetin, 2012; Van Der Linder, 2011).

**Tablo 2.1.** 1987 ACR tanı kriterleri

<b>1987 ACR RA tanı kriterleri</b>
A. Eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu.
B. En az üç veya daha fazla eklemden hekim tarafından gözlenen yumuşak doku şişkinliği.
C. Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve el bilek (EB) eklemlerinin şişliği.
D. Simetrik artrit.
E. Deri altı nodüller.
F. RF pozitifliği.
G. Radyografide; el veya el bileği eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması.

1987 ACR RA tanı kriterlerinin de ilk dört kriterin en az altı haftadan beri devam etmesi gerekir. Dört veya daha fazla kriterlerin varlığında RA tanısı konur (Arnett ve ark., 1988).

**Tablo 2.2.** 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri

<b>2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri</b>	<b>Puan</b>
Taranması gereken hedef popülasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit (şişlik) ^	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti <sup>+</sup>	
<b>Tanı:</b> Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir. <sup>‡</sup>	
A. Eklem tutulumu <sup>*</sup>	
1 büyük eklem <sup>**</sup>	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) <sup>#</sup>	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem) <sup>  </sup>	5
B. Seroloji (sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir) <sup>++</sup>	
Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif anti-CCP	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif anti-CCP	3
C. Akut faz parametreleri (sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir) <sup>§</sup>	
Normal ESH veya normal CRP	0
Anormal ESH veya anormal CRP	1
D. Semptomatik süre <sup>‡‡</sup>	
<6 hafta	0
$\geq 6$ hafta	1

### **Tablo 2.2'nin açıklamaları:**

<sup>^</sup>Bu kriterler yeni hasta popülasyonunu hedef almaktadır. Buna ilave olarak, erozif hastalığı veya inaktif hastalığı (tedavi sürecinde olsun veya olmasın) mevcut olan, 2010 kriterlerine göre RA tanısı sınıfına giren hastalar için de geçerlidir.

<sup>+</sup>Ayrırcı tanıda SLE, gut, psoriyatik artrit gibi hastalıklar bulunmaktadır. Yetersiz ayrırcı tanısı bilgisinde romatolog tarafından konsültasyon yapılmalıdır.

<sup>‡</sup>Puanlama sonucu <6/10 olan hastalar RA sınıfına girmeseler bile, takip edilmelidir. Hastalar zamanla kriterleri karşılayabilir.

\*Eklem tutulumu fizik muayene sonucu ağrılı veya şiş eklem saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti. Distal interfalangeal eklem, 1. karpometakarpal eklem ve 1. metatarsfalangeal eklem muayene dışı tutulmuştur. Eklem tutulum sıklıkları ve lokasyonlarına göre değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

\*\*Büyük eklem; omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleridir.

#Küçük eklem; metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem, 2.'den 5.'ye kadar metatarsfalangeal eklem, baş parmak interfalangeal eklemi ve el bileğidir.

<sup>||</sup>Bu kategoride en az 1 küçük eklem tutulumu olmalıdır. Öteki eklem büyük, küçük veya sık tutulum gözükmeyen eklemlerden oluşabilir (örneğin; temporomandibular, akromiyoklavikular, sternoklavikular gibi).

<sup>++</sup>Negatiflik, normalin üst limitine eşit veya altında laboratuvar değerlerini ifade eder. Düşük-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yüksek; yüksek-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha fazla katı yüksek durumu ifade etmektedir. Eğer Romatoid Faktör (RF) ile ilgili bilgi sadece pozitiflik veya negatifliği içeriyorsa, pozitiflik düşük-pozitif olarak değerlendirilmelidir.

<sup>§</sup>Laboratuvar standartlarına göre normal veya anormal sonuçlar

<sup>‡‡</sup>Hastanın ifadesi doğrultusunda tedaviden bağımsız olarak semptomların (ağrı, şişlik, hassasiyet) süresi (Aletaha ve ark., 2010).

#### **2.1.5.1. Laboratuvar Bulguları**

RA'nın tanısında kullanılan laboratuvar testlerinden hiçbirisi RA'ya spesifik değildir. Bu testler RA'nın kesin tanısını koyamaz ama hastalığın varlığının anlaşılmasında, hastalığın seyrini ve sürecini izlemekte ve tedaviye yanıtı değerlendirilmekte kullanılır.

**Romatoid Faktör (RF):** Romatoid faktör (RF) immunglobulin G (IgG)'nin Fc kısmına karşı oluşmuş antiglobulin antikorlarıdır. RF'ler IgG, IgM ve IgA yapısında antikorlar olabilirler ama çoğunluğu IgM yapısındadır. Hastaların %70-80 de RF pozitifdir. RF'lerin en önemli kaynağı B lenfositlerdir. RF, RA dışında diğer romatolojik hastalıklar (sistemik skleroz, SLE), kronik bakteriyel enfeksiyonlar (tüberküloz, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit), viral enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları ve sarkoidozda da pozitif bulunur. Ayrıca normal popülasyonda %5-10 oranında pozitif bulunur ve bu oran yaşla birlikte artar. Hastalığın erken dönemlerinde RF'nin pozitif olması, hastalığın ağır seyredebileceğinin göstermektedir (Turgay, 2014).

**Sedimentasyon (ESH):** Sedimentasyon hızı genellikle eritrosit sedimentasyon hızı olarak da isimlendirilmektedir. Bu değer, antikoagüle edilmiş dik bir şekilde duran tüpün içerisindeki eritrositlerin dibe doğru çökme hızını yansıtmaktadır ve 30 mm/saat (Westergen metodu) üstündeki değerler RA daki aktiviteyi işaret etmektedir. Nonspesifik bir test dir. Ancak inflamasyonun belirlenmesinde ve takibinde hızlı ve ucuz yöntemlerden biridir. Testin eritrositlerin şekil, sayı, büyüklüklerini etkileyen durumlardan (anemi ve yaşlanma gibi) etkilenebileceği unutulmamalıdır. Genel olarak hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. ESH'nin normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez (Rindfleisch, 2005).

**C-reaktif protein (CRP):** Normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunmaktadır ama akut faz cevabını takiben serum düzeyleri bin kat kadar artış gösteren bir akut faz proteindir. İnflamasyonun duyarlı bir göstergesi olup, akut faz uyarıyı takiben 6-10 saat içinde plazmada artmaya başlar ve 48 saatte bu maksimuma çıkar. Yarılanma ömrü kısa olmasından dolayı inflamasyon sonlandıktan sonra hızla normal seviyesine iner. CRP, çeşitli patojen ve organizmanın hasar görmüş kısımlarına bağlanarak bunların fagositozunu kolaylaştırır (Turgay, 2014).

CRP, RA da aktiviteyi belirleyen en iyi belirteçlerden biridir. Akut faz cevabın direkt ölçümünü gösterir. Sürekli yüksek seviyelerde seyretmesi eklem destrüksiyonunu, erozif hastalığı işaret eder ve daha agresif tedavi uygulanmasını zorunlu kılar. Bundan dolayı da erozif hastalığı belirlemek açısından prognostik bir



parametredir (Emery, 1993; Otterness, 1994). ESH'a göre hastalık aktivitesini daha iyi yansıtmaktadır (Sertpoyraz ve ark., 2013).

**Anti-CCP:** Bu antikorlar çok erken evrede saptanabileceğinden, RA'nın erken tanısında ve ayırt edici tanısında çok önemli rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasından 10 yıl önce bile bu antikorların olduğu ve saptanabileceği gösterilmiştir. Kemik erezyonları ve kötü prognoz için belirleyicidir (Kroot ve ark., 2000; Saraux ve ark., 2003; Rantapaa-Dahlqvist ve ark., 2003).

**Anemi:** Hastalardaki anemi, birçok faktöre (düşük eritropoietin inefektif eritropoez, demirin kullanılmaması, demir eksikliği, folik asit eksikliği, kullanılan ilaçlara bağlı olarak kemik iliğinin baskılanması ve kan kaybı gibi nedenlere) bağlı olarak gelişen kronik hastalık anemisi (Sertpoyraz ve ark., 2013; Altay, 2010). Hastaların %50'sinde görülmektedir (Ergin, 2015).

**Sinoviyal sıvı:** RA da eklem sıvısı inflamatuvar karakterde olup, bulanık görünümü ve viskozitesi azalmış haldedir. Mucin pıhtısı bozuktur ayrıca sıvıda lökosit sayısı yüksek olup polimorf nüveli lökosit hakimiyeti mevcuttur (Sertpoyraz ve ark., 2013; Altay, 2010).

#### **2.1.5.2. Radyolojik Bulgular**

Başlangıçta yumuşak doku şişkinliği ve periartiküler osteoporoz görülür. Geç dönemde ise eklem aralığı darlığı, marjinal erezyonlar, subkondral kistler, sublüksasyon ve ankiloz görülür (Özcan, 2000).



**Şekil 2.5.** A: Eklem çevresinde osteopeni ve metakarplarda marjinal erezyonlar proksimal interfalangeal (oklar) B: Aynı hastanın metatarsal başlarında marjinal erezyonlar (Ferri, 2016).

### 2.1.6. Tedavi

RA tedavisinin hedefin de inflamasyonun azalması, ağrının düzelmesi, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların korunması ve sistemik tutulumların kontrol edilmesi vardır. RA'nın etyolojisi tam olarak bilinmediği için patogenez tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Tedavide kullanılan ilaçların pek çoğunun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve bundan dolayı da tedavi büyük oranda ampirik kalmaktadır. Tedavi edici girişimlerin hiçbirisi iyileştirici değildir. Hastalığın belirti ve bulgularını rahatlatmaya yönelik palyatif tedaviler olarak görülmektedir. Uygulanan tedavilerin amacı semptomları iyileştirmek ve eklem yapısındaki kalıcı hasarı engellemektir. Bu bağlamda uygulanan tedavi inflamatuvar veya immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılamaya yöneliktir (Lipsky, 2004; Levent ve Ataman, 2002).

İmmünomodülatuar tedavi ajanları RA'nın tedavisinde olumlu etkiler göstermesine rağmen hastalığı tam olarak iyileştiremiyor. Tedavide en sık kullanılan metotreksatın etkisi bile hala tartışmalıdır. Bir hipoteze göre metotreksatın lokal adenozin salınımını arttırdığı, bunda kısa süreli bir antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir.

RA, patogenetik yollarda etkili olan biyolojik hastalık modifiye edici ajanların tedavide başarıyla uygulandığı bir hastalıktır. TNF- $\alpha$  inhibitörleri olan infliksimab ve etanersept TNF- $\alpha$ 'yı bağlayarak etki gösterirler. Etanersept bir TNF reseptörüdür. İnfliksimab ise TNF'ye karşı monoklonal otoantikordur. Bu ajanların RA hastalarında başarıya ulaşma ihtimalleri yüksektir. Bu ilaçlar yüksek fiyatları ve potansiyel ilaç toksisitelerinden dolayı ve ayrıca yan etkileri arasında ciddi immün supresyon ve diğer

otoimmün hastalıklara sebep olabildiğinden kullanımları sınırlandırılmıştır. Bu ilaçlar hastalığı kontrol etmede en güçlü ajan olmalarına rağmen hastalığı remisyona sokmada tek başlarına yetersiz kalacaklardır. Bundan dolayı da RA hastalığının tedavisinde farklı mekanizmaları bloke eden ajanlarla birlikte kullanılması daha faydalı olacaktır (Avcı ve ark., 2012).

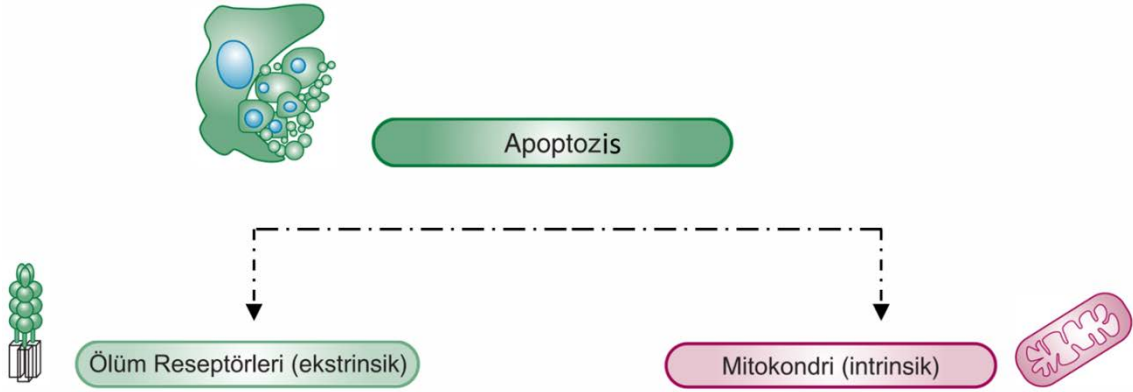
## **2.2. Apoptozis**

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) çok hücreli canlılarda gelişimin normal komponenti olarak bilinen hücrel bir olaydır. Hücreler çeşitli uyarılara yanıt olarak ölürler ve bunu programlı olarak düzenli bir yol izleyerek yaparlar. Bu durum apoptozisi diğer bir hücre ölümü olarak bilinen nekrozdan farklıdır. Nekroz olarak bilinen hücrel ölüm yolunda ise hücreler kontrollü olmayarak lize uğrarlar, buna bağlı olarak da gelişen inflamatuvar yanıtlar ve ciddi problemlerle sonuçlanır. Nekroza karşın apoptozis de hücreler kendi ölümleri için aktif rol üstlenirler, diğer bir deyişle de hücrel intihar gerçekleşir (Israels and Israels, 1999; Fan ve ark., 2005; Alschuler ve Vojdani, 2013).

Gelişim ve doku homeostazın da kritik bir rol oynayan apoptozis, belli koşullar altında bir dizi sinyal kaskadları tarafından sistemli bir şekilde düzenlenir. Kaspaz-kaskad sistemi hücre içi apoptotik sinyallerin indüksiyonunda, iletiminde ve amplifikasyonunda hayati rol oynamaktadır (Fan ve ark., 2005). Apoptotik süreçteki anormallikler kanser gelişimi, viral infeksiyonlar ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Duruöz, 2012). Önemli hastalıklarda kaspaz aktivitesi eksikliğiyle ilişkili olurken (örneğin genellikle apoptozis aktivitesinin azaldığı yerler de kanser oluşumu gözlemlenir), apoptozis seviyesindeki artış nörodejenaratif hastalıklar ve iskemi/refüzyon ile ilişkili koşullarda yani felç, miyokard enfarktüs ve organ nakli başarısızlığı ile ilişkilidir (Koçyiğit ve ark., 2010).

### **2.2.1. Apoptozis Mekanizması**

Apoptozis mekanizması ekstrinsik ve intrinsik yol olmak üzere iki yolla gerçekleşir.



Şekil 2.6. Apoptozisin tetiklenmesi (Danial ve Hockenbery, 2013).

**Apoptozisi tetikleyen hücre içi sinyaller:** DNA hasarı, hücre içi kalsiyum düzeyi artışı, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları, pH düşüşü.

**Apoptozisi tetikleyen hücre dışı sinyaller:** Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (Fas-FasL ve TNF aracılığıyla apoptozis), büyüme ve üreme faktörlerinin yetersizliği, sitotik T lenfosit ve dış etkenler (iskemi, toksinler, kemoterapi ilaçları, UV ve radyasyon)

Hücre dışı sinyaller ile ekstrinsik yol, hücre içi sinyallerle de instrinsik yol apoptozisi indükler (Danial ve Hockenbery, 2013; Ulukaya, 2003).

### 2.2.1.1. İntrensek Yol

Hücre içi sinyallerle apoptotik uyarı alınarak, proapoptotik proteinlerden Bid; bir antiapoptotik protein olan Bcl-2'yi inaktive eder. Bak ve Bax'ı aktifleştirir ve aktifleşen Bak ve Bax mitokondri membranında por oluşumunu tetikleyip zar potansiyelini değiştirir (58). Böylelikle mitokondri membranındaki porlardan sitokrom-C,  $Ca^{2+}$ , Smac (Second mitochondria-derived Activator of Caspase), AIF (Apoptozis indükleyici faktör) ve Endo-G (Endonukleaz-G) salınımını tetikler. Sitokrom-C oksidatif fosforilasyon için elektron taşımakla görevlidir. SMAC, IAF'yi (İnhibitör apoptotik faktör) inhibe ederek apoptozisi hızlandırır. Ortamda IAF'nin bulunması kaspaz-3 ve kaspaz-8 aktivasyonunu engellemektedir. AIF, çekirdeğe transloke olarak parçalara ayırır. Endo-G de DNA'yı parçalar. Mitokondriyal porlardan salınan sitokrom-C, Apaf-1 (Apoptotik proteaz aktive eden faktör) ve ATP'nin de eklenmesiyle sitozolde Apoptozom denen bir kompleks oluşur (Adams ve Cory, 2001; Adrain ve Martin, 2001; Strasser ve ark., 2000). Apoptozom kaspaz-9'u keserek aktifleştirir ve kaspaz-9 da

prokaspaz-3'ü aktif kaspaz-3 haline getirir. Aktif kaspaz-3 de ICAD (İnaktif kaspaz aktive edici DNaz)'ı inaktifleştirerek CAD (Kaspaz aktive edici DNaz)'ı serbestleştirir. Bu sayede de CAD çekirdekte kromatin yoğunlaşmasına ve DNA'nın nukleozomal alt birimler halinde parçalanmasına sebep olur (Adams ve Cory, 2001; Smaili ve ark., 2000; Palmer ve ark., 2000).

### **2.2.1.2. Ekstrinsik Yol**

Ölüm sinyallerinin (FasL, TNF- $\alpha$ , TRAIL) hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine (Fas, TNFR, DR5) bağlanmasıyla, reseptörler trimerik yapı kazanır ve bu şekilde trimerik yapı kazanan reseptör, adaptör molekülleri ve prokaspazla birleşerek DISC (Death inducing signaling complex) adı verilen yapıyı oluşturur. Bu birleşmeden sonra zimojen durumdaki prokaspaz-8'in kısa ve uzun kolları kesilerek aktif kaspaz-8'in oluşması sağlanır. Aktif kaspaz-8'in kaspaz-3'ü aktive etmesi dolaylı ve doğrudan olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Kaspaz-8, Bid'i keserek dolaylı olarak intrinsik mekanizmada kaspaz-9'u aktive ettikten sonra kaspaz-3'ü aktive eder ya da direkt kaspaz-8 kaspaz-3'ü aktive eder. Doğrudan veya dolaylı olarak aktive olan kaspaz-3 yine CAD aktivasyonu ile DNA parçalanmasına neden olur (Adams ve Cory, 2001; Spierings, 2004; Curtin ve Cotter, 2003). Ekstrinsik yollardan bir diğeri de sfingolipid yoludur. Sfingomyelin, hücre zarı yapı taşlarından biridir ve kemoterapi, radyasyon ve ölüm reseptörleri ile aktive olan sfingomyelinaz, hücre zarının yapı taşlarından biri olan sfingomyelini seramid'e dönüştürür. Seramid ise seramidaz ile sfingozine dönüşür ve sfingozin de Bid yapımını artırarak apoptozisi indükler.

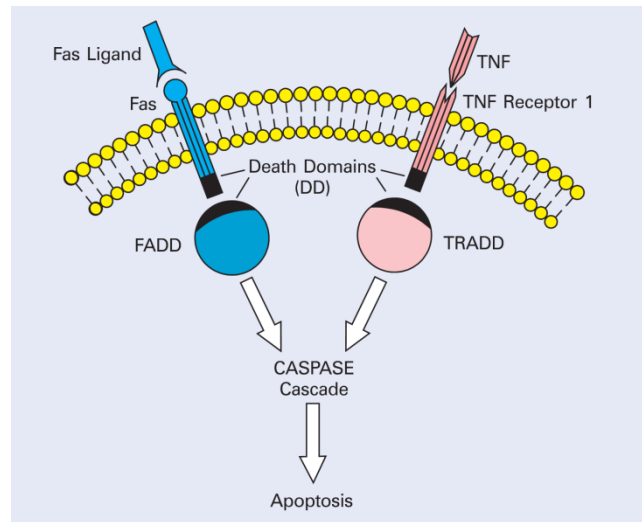
Ayrıca patojenle enfekte olan hücrelerin ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkili olan bir diğeri de Granzim-Perforin sistemidir. Granzim B ve Perforinler birer serin proteaz'dır ve sitotoksik T lenfositler ve Natural Killer hücrelerinin sitoplazmik salgı granülleri içinde bulunurlar. Hedef hücreye sitotoksik T lenfositler bağlandığında perforinler salınarak hedef hücre üzerinde dairesel bir por oluştururlar. Bu perforin poru hücre içine Ca<sup>2+</sup> girişini artırarak, vezikülden Granzim B'nin serbest kalmasını sağlar. Granzim B de kaspaz aktivasyonunun ardından DNA'nın parçalanması sonucunda apoptozis meydana gelir (Hong ve ark., 2015).

### 2.2.1.2.1. Fas/FasL ve TNF- $\alpha$ /TNFR

Fas ve FasL tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesidir. Apoptotik işaretin uyarıcısı olan Fas, hücre yüzey reseptörüdür ve birçok hücre tipinde bulunmaktadır. Fas ligandı (FasL) ise özellikle sitotik T hücreleri ve NK hücreleri üzerinde bulunur. FasL'nin Fas reseptörüne bağlanmasıyla apoptotik süreç başlar. Bu mekanizma bir immün tepki sonunda aktive olmuş T hücrelerinin uzaklaştırılması, tümör hücrelerinin öldürülmesi, virüsle infekte olan hücrelerin ortadan kaldırılması ve birçok patolojik durumdaki hücrelerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynar.

Fas'ın sitoplazmik bölümü FADD (Fas Associating protein with a Death Domain protein) ile birleşerek hücrenin ölümünü başlatan sinyal kompleksi oluşur ve bu sayede prokaspaz-8'i aktifleştirerek kapsaz kaskadını başlatır.

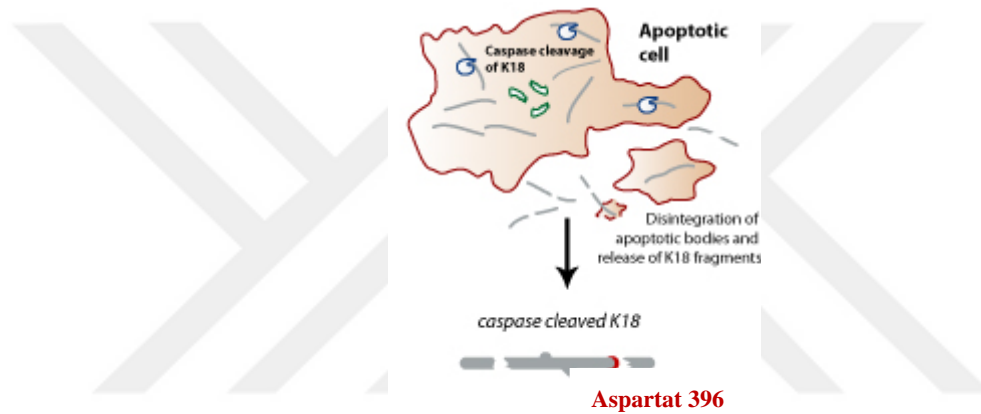
Bir stokin olan TNF'nin TNF reseptörleri ile birleşmesi de, Fas-FasL etkileşimine benzerlik göstermektedir. TNF'nin TNFR-1 ile birleşmesi sonucunda, reseptörün hücre içinde bulunan parçası TRADD (TNFR adapter protein with a death domain) ile birleşerek, hücrenin ölümünü başlatan sinyal kompleksini oluşturur. Bunun sonucu olarak da prokaspaz-8 aktifleştirerek kapsaz kaskadını başlatır (Hong ve ark., 2015; Spierings ve ark., 2004; Xiao ve ark., 2002).



Şekil 2.7. Fas/FasL ve TNF- $\alpha$ /TNFR yolakları (Israels ve Israels, 1999).

### 2.2.2. M30

Hücre iskeletinde yer alan sitokeratin 18 kaspazların en önemli substratlarından biridir. Apoptozise giden hücrelerde, sitokeratin 18 yeni bir epitop oluşumuna neden olacak şekilde, kaspazlar tarafından apoptozise özel bir pozisyondan (aspartat-396 noktasından) bölünerek seruma salınır. Kaspazla-bölünmüş olan sitokeratin 18'i tanıyan monoklonal antikora M30 denir. Seruma salınan kaspazla-bölünmüş olan sitokeratin 18'in düzeyi ELİSA yöntemi ile kolayca ölçülebilir (Demiray ve ark., 2006; Ulukaya ve ark., 2007; Vlachos ve ark., 2014; Ulukaya ve ark., 2011; Parfieniuk-Kowerda ve ark., 2014).



Şekil 2.8. Apoptotik hücreden bölünmüş sitokreatin 18'in salınımı ( Peviva, 2015).

### 2.3. ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay)

ELİSA analizi seroljik tanı yöntemidir ve parazitler, viral ve bakteriyel enfeksiyonların tanısında ayrıca da apoptozisin tespitinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde, özgül antijen-antikor bağlanmasıyla, enzimle işaretli antglobulinin ilave edilir ve daha sonra substratın ilavesi ile renk oluşumu gözlemlenir. ELİSA analizi özgün, duyarlı ve hızlı sonuç veren bir analizdir.

Apoptoziste sitoplazma içine nükleozamlar salınır ve daha sonra da DNA fragmentasyonu meydana gelir. ELİSA ile hem hücre kültürü popülasyonunun da hem de insan serum ve plazmasında DNA fragmentasyonunu takip etmek mümkündür.

ELISA analizinde, ELISA pleytlerindeki sitoplazmik nükleozomları belirlemek ve yakalamak amacıyla iki nükleozomal epitopa özgün bir çift monoklonal antikor kullanılır. Bu analiz yöntemi agaroz jel elektroforezi ve apoptotik DNA merdiveninin

belirlenmesinden (yaklaşık olarak 500 misli) daha duyarlıdır. Ayrıca birden fazla örneğin aynı anda analizini yapma olanağını da sağlamaktadır (Salgame, 1997).





### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışma, Mart-Eylül 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na başvuran 18-70 yaş aralığında gönüllü 50 RA hastası ve 27 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Tüm hastaların ayrıntılı fiziksel muayenesi yapıp demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Çalışmadaki hasta grubu Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş olup daha önceden anti-TNF tedavisi almamış takipleri devam eden veya yeni tanı konmuş romatoid artritli olgulardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise RA ve başka romatizmal hastalık tanısı konmamış, koroner kalp hastalığı, diyabet, karaciğer, böbrek patolojisi gibi sistemik hastalığı olmayan olgulardan oluşturulmuştur. Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/03/2015 tarih ve 83116987-148 sayılı etik kurul onayı alınarak başlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan Helsinki bildirgesine göre bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2015/65 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Hastalığın aktivite değerlendirmesinde DAS28 skoru kullanıldı. Hastaların şiş ve hassas eklem sayıları uzman doktor tarafından yapılan muayene sonucunda belirlendi. Hastaların ESH değerleri ise rutin tetkikler için alınan kan numunelerinden çalışılarak aşağıdaki formüle göre DAS28 skoru hesaplandı.

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{(\text{Hassas eklem sayısı } 28)} + 0.28 \times \sqrt{(\text{Şiş eklem sayısı } 28)} + 0.70 \times \text{Ln}(\text{ESH}) + 0.014 \times \text{Hastanın global değerlendirmesi (VAS 100 mm)}$$

Elde edilen değerlerin değerlendirilmesinde remisyon değeri 2,4 ve altı, hastalık aktivitesi varlığı ise 2,4 üstü olarak kabul edildi (Aletaha, 2005).

Hasta global değerlendirmesi (Visual analog skala = VAS) 10 cm'lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirmesi istendi. 0: ağrı yok, 10 cm: dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi ve hastadan şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı

sorularak işaretletirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçülerek (0-100 mm) VAS değeri olarak kaydedildi (Aletaha, 2005).

### 3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya katılan bireylerin muayenesi yapıldıktan sonra rutin tetkikler için bireylerden kan numuneleri alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan numuneleri santrifüj edilerek serumları elde edildi. Bu serumlar epondorflar içinde ELİSA testleri yapılana kadar -80 °C’de saklandı.

CRP düzeyinin ölçümü Cobas 501/502 cihazında, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak, türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Ölçüm aralığı 0,3-350 mg/L, deney içi tekrarlanabilirlik CV % 1,2-3,6 ve deneyler arası tekrarlanabilirlik CV % 1,7-11,1 dir. Anti-CCP düzeyinin ölçümü Roche Hitachi E601 cihazında, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak, Elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ile çalışıldı. Ölçüm aralığı 7-500 U/mL, deney içi tekrarlanabilirlik CV % 0,6-2,3 ve deneyler arası tekrarlanabilirlik CV % 3,1-4,5 dir. RF düzeyi Cobas 501/502 cihazında, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak, imünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Ölçüm aralığı 10-130 IU/mL, deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1,1-1,6 ve deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 1,6-1,8 dir. ESH düzeyi Vacuplus ESR-120 cihazında, westergren yöntemi ile çalışıldı. Tam kan sayımı Sysmex XN-1000İ marka otomatik hematoloji otoanalizöründe tam kan sayımı yapıldı. Hidrodinamik odaklama-impedans yöntemiyle çalışıldı.

Serum M30 düzeyini ölçümünde Peviva M30 Apoptosense ELİSA kiti kullanıldı.

Çalışma prosedürü: Kitdeki prosedüre göre gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra uygun kuyulara 25 µL standart, kontrol ve numune eklendi. Bütün kuyulara seyreltilmiş M30 konjugat çözeltisinden 75 µL eklendi ve yatay çalkalayıcı da 4 saat boyunca 600 rpm de inkübe edildi. 400-500 µL Wash Tablet Solution ile 5 kez yıkandı. Her kuyucuğa 200 µL TMB Substrate eklenip ve karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında 20 dk inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenip ve 5-10 dk yatay karıştırıcıda karıştırıldı. 30 dk sonra da 450 nm’de absorbans okundu.

Serum TNF- $\alpha$  düzeyi ölçümü DIAsource TNF- $\alpha$  -EASIA Kiti kullanıldı.

Çalışma prosedürü: Kitdeki prosedüre göre gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra her kuyuya 50  $\mu$ L inkübasyon çözeltisi pipetlendi. Uygun kuyulara sırasıyla 200  $\mu$ L kalibratör, kontrol ve serum numuneleri eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca 700 rpm de yatay çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı. 2 saat sonra kuyular aspire edilerek 3 kez 0,4  $\mu$ L yıkama solisyonuyla yıkandı. Bütün kuyulara 100  $\mu$ L zero kalibratör eklendi ve daha sonra bütün kuyulara 50  $\mu$ L anti- TNF- $\alpha$  –HRP eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca 700 rpm’de yatay çalkalayıcıda inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyulardaki sıvı aspire edildi ve kuyular 0,4  $\mu$ L yıkama solisyonuyla 3 kez yıkandı. Yıkama aşamasından sonra 15 dakika içinde her bir kuyucuğun içine 200  $\mu$ L taze hazırlanmış revelation solution eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca 700 rpm’de yatay çalkalayıcı da inkübe edildi ve sonra her kuyuya 50  $\mu$ L stop solution eklenerek 3 saat içinde 490 nm’de ölçülen absorbanslar kaydedildi.

sFasL düzeyinin ölçümünü eBioscience Human sFas-L ELİSA Kiti kullanıldı.

Çalışma prosedürü: Kitdeki prosedüre göre gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra tüm kuyular yaklaşık 400  $\mu$ L yıkama çözeltisiyle 2 kez yıkandı. Yıkamadan sonra plak ters çevrilip, kurutma kağıdının üzerine çırpılarak kuyucuklardaki sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Blank ve standartlara 100  $\mu$ L sample diluet konuldu. Stok solüsyonundan 1. standart kuyuya 100  $\mu$ L konuldu ve sonra geri kalanlara önceki kuyulardaki transfer edilerek standart dilution oluşturuldu. Son kuyuda kalanıda atıldı. Hasta ve kontrol serumlarının olduğu diğer kuyulara 50  $\mu$ L sample dilüent konuldu. Hazırlanan Biotin-konjugat blanklar dahil tüm kuyulara eklendi ve üzeri örtülerek, oda sıcaklığında (18-25  $^{\circ}$ C) 1 saat 400 rpm de yatay çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 400  $\mu$ L yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plak ters çevrilerek kurutma kâğıdı üzerine çırpılarak kuyucuklardaki sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara (blanklar da dahil olmak üzere) 100  $\mu$ L seyreltilmiş Streptavidin-HRP eklenerek üzeri kapatıldı ve oda sıcaklığında 1 saat 400 rpm de yatay çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 400  $\mu$ L yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı. Yıkamadan hemen sonra 100  $\mu$ L TMB Substrate Solution eklendi, sonrasında doğrudan gelen yoğun ışıktan kaçınılarak oda sıcaklığında 15dk inkübe edildi.

Yoğunluğu en yüksek olan standart koyu mavi renk aldığı zaman, tüm kuyucuklara 100 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm’de ölçülen absorban değerleri kaydedildi.

### 3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Yapılan ELISA deneyi sonucu 450 nm’de elde edilen okuma değerleri hesaplandı. Bu hesaplama işleminde, Microsoft Office Excel 2007 programı yardımı ile standart dilüsyonların okuma değerlerinden elde edilen standart eğri formülü kullanıldı.

### 3.4. Kullanılan Araç Ve Gereçler

**Tablo 3.1.** Çalışmada kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.

Cihaz- teknik mazemeler	Marka
Santrifüj	Beckman Coulter
Buzdolabı (2-8 <sup>0</sup> C)	Vestel
Derin Dondurucu (-80)	Uğur
Mikropipet (0.2-2µl)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (10-100µl)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (20-200µl)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (50-300µl)	Scorex, 12 kanal
Mikropipet (100-1000µl)	Scorex, tek kanal
Ependorf	ISOLAB ependorf tüpü, 1.5 ml’lik
Mezür	ISOLAB uzun form mezür, 500ml
Vortex	Velp
Saf su arıtıcı	Elga
Yatay Çalkalayıcı	Frengi rotator shaker TYZDIII
ELİSA Cihazı	Organon Teknika

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. Gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi uygulanmıştır.

İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasında Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 50 RA tanısı konmuş hasta ve 27 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların ortalama yaşı  $54,400 \pm 8,956$  yıl, kontrol grubunun ise  $51,148 \pm 8,231$  yıldır.

**Tablo 4.1.** Nitel özelliklerin gruplara göre dağılımı

Değişkenler	Gruplar		$X^2$	p
	Kontrol (n=27)	Hasta (n=50)		
Cinsiyet	Erkek	8 (29,6)	0,116	0,733
	Kadın	19 (70,4)		
RF	Pozitif	-	29,568	<0,001
	Negatif	27 (100)		
Anti-CCP	Pozitif	-	26,540	<0,001
	Negatif	27 (100)		
Ailesel Romatizmal Öykü	Evet	-	10,060	0,002
	Hayır	27 (100)		

Veriler n (%) şeklinde verilmiştir.  
p: Ki-Kare Testi

Cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=0,116$ ;  $p=0,466 > 0,05$ ). Kontrol grubu olanların 8'i (%29,6) erkek, 19'unun (%70,4) kadın; hasta grubu olanların 13'ünün (%26,0) erkek, 37'si (%74,0) kadın olduğu görülmektedir.

RF ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=29,568$ ;  $p < 0,001$ ). Kontrol grubu olanların 27'si (%100,0) negatif; hasta grubu olanların 32'si (%64,0) pozitif, 18'i (%36,0) negatif olduğu görülmektedir.

Anti-CCP ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=26,540$ ;  $p < 0,001$ ). Kontrol grubu olanların 27'si (%100,0) negatif; hasta grubu olanların 30'u (%60,0) pozitif, 20'si (%40,0) negatif olduğu görülmektedir.

Ailesel romatizmal öykü ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=10,060$ ;  $p=0,002 < 0,05$ ). Kontrol grubu olanların 27'si (%100,0) hayır; hasta grubu olanların 15'i (%30,0) evet, 35'i (%70,0) hayır olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.2.** Parametrelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırması

<i>Değişkenler</i>	<i>Gruplar</i>		<i>MW</i>	<i>p</i>
	<i>Kontrol</i> ( <i>n=27</i> )	<i>Hasta</i> ( <i>n=50</i> )		
<i>Yaş (yıl)</i>	49,000 (40,00-70,00)	55,000 (35,00-70,00)	511,000	0,080
<i>Anti-CCP (U/mL)</i>	7,000 (7-7)	97,300 (7-500)	216,000	<b>&lt;0,001</b>
<i>ESH (mm/s)</i>	12,000 (4-49)	20,000 (4,00-94,00)	436,500	<b>0,011</b>
<i>CRP (mg/L)</i>	2,300 (0,20-19,90)	5,200 (0,50-68,30)	303,000	<b>&lt;0,001</b>
<i>LYM (%)</i>	2,350 (1,47-4,42)	2,050 (1,00-4,31)	502,500	0,066
<i>PLT (10<sup>3</sup>/µL)</i>	279,000 (113-456)	281,500 (158,00-464,40)	562,500	0,230
<i>MPV (fL)</i>	10,500 (8,50-13,30)	9,850 (5,80-12,50)	366,500	<b>0,001</b>
<i>RF</i>	5,650 (2,00-11,99)	33,555 (4,93-415,00)	93,000	<b>&lt;0,001</b>
<i>TNF-α (pg/mL)</i>	8,119 (3,81-13,79)	9,383 (5,10-25,59)	434,500	<b>0,010</b>
<i>M30 (U/L)</i>	365,100 (86,59-674,00)	442,450 (178,80-890,20)	475,000	<b>0,033</b>
<i>sFasL (ng/mL)</i>	1,128 (1,02-1,15)	1,123 (0,90-1,24)	576,000	0,290

*Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.*

*p: Mann Whitney-U testi*

Olguların yaş medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U =511,000; p=0,080>0,05).

Olguların anti-CCP medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U =216,000; p<0,001). Kontrol grubunun anti-CCP medyanları (x=7,000), hasta grubunun anti-CCP medyanlarından (x=97,300) düşük bulunmuştur.

Olguların ESH medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=436,500;  $p=0,011<0,05$ ). Kontrol grubunun ESH medyanları ( $x=12,000$ ), hasta grubunun ESH medyanlarından ( $x=20,000$ ) düşük bulunmuştur.

Olguların CRP medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=303,000;  $p<0,001$ ). Kontrol grubunun CRP medyanları ( $x=2,300$ ), hasta grubunun CRP medyanlarından ( $x=5,200$ ) düşük bulunmuştur.

Olguların LYM medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=502,500;  $p=0,066>0,05$ ).

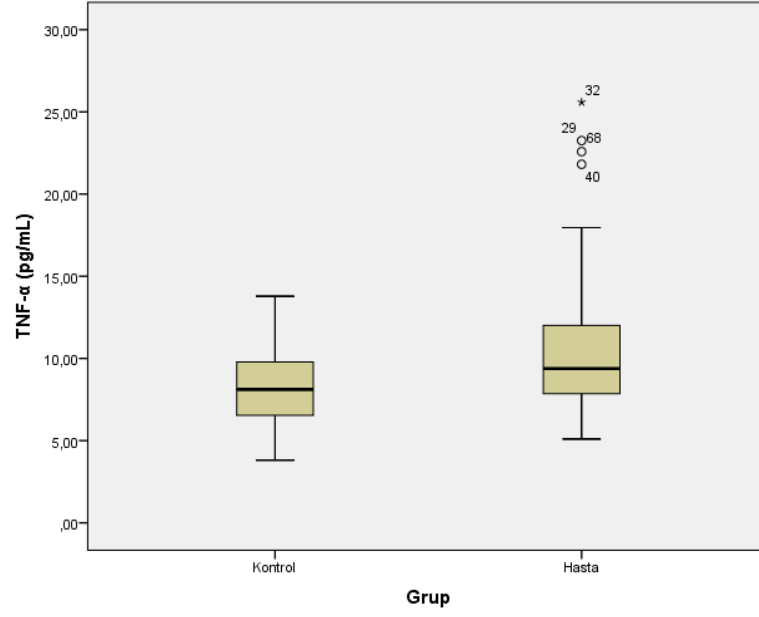
Olguların PLT medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=562,500;  $p=0,230>0,05$ ).

Olguların MPV medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=366,500;  $p=0,001<0,05$ ). Kontrol grubunun MPV medyanları ( $x=10,500$ ), hasta grubunun MPV medyanlarından ( $x=9,850$ ) yüksek bulunmuştur.

Olguların RF medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=93,000;  $p<0,001$ ). Kontrol grubunun RF medyanları ( $x=5,650$ ), hasta grubunun RF medyanlarından ( $x=33,555$ ) düşük bulunmuştur.

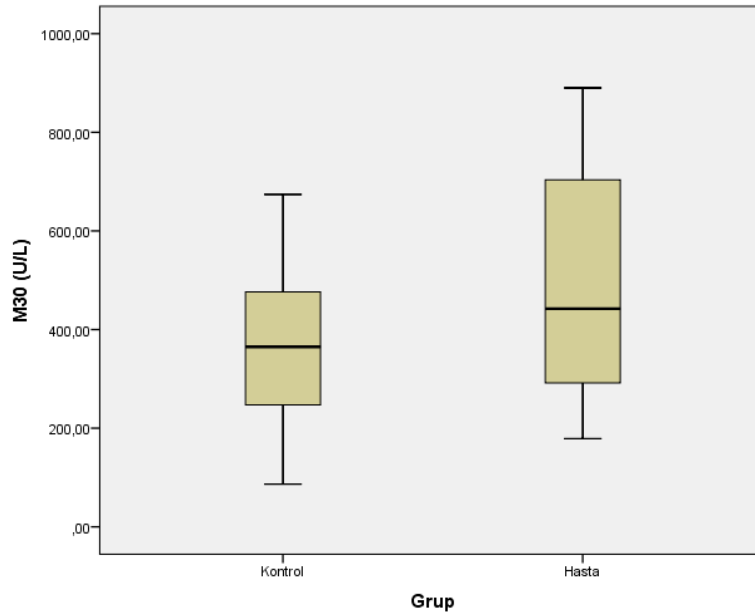
Olguların TNF- $\alpha$  medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=434,500;  $p=0,010<0,05$ ). Kontrol grubunun TNF- $\alpha$  medyanları ( $x=8,119$ ), hasta grubunun TNF- $\alpha$  medyanlarından ( $x=9,383$ ) düşük bulunmuştur.





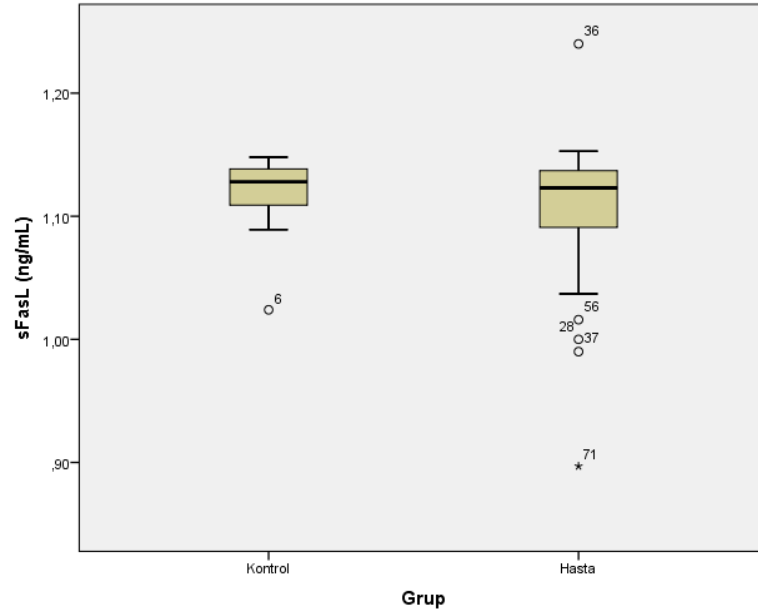
**Şekil 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun serum TNF-α düzeyleri.

Olguların M30 medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney  $U=475,000$ ;  $p=0,033 < 0,05$ ). Kontrol grubunun M30 medyanları ( $x=365,100$ ), hasta grubunun M30 medyanlarından ( $x=442,450$ ) düşük bulunmuştur.



**Şekil 4.2.** Hasta ve kontrol grubunun serum M30 düzeyleri.

Olguların sFasL medyanlarının hasta-kontrol grubuna göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney  $U=576,000$ ;  $p=0,290>0,05$ ).



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun serum sFasL düzeyleri.

Tablo 4.3. Anti-CCP ile RF ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti-CCP		$X^2$	$p$
	Pozitif (n=30)	Negatif (n=20)		
RF	Pozitif (n=32) 28 (93,3)	Negatif (n=20) 4 (20)	28,009	<0,001
	Negatif (n=18) 2 (6,7)	Pozitif (n=32) 16 (80)		

Veriler n (%) şeklinde verilmiştir.

p: Ki-Kare Testi

RF ile Anti-CCP grupları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=28,009$ ;  $p<0,001$ ). Anti-CCP pozitif olan grubun 28'si (%93,3) RF pozitif, 2'si (%6,7) RF negatif; Anti-CCP negatif olan grubun 4'ü (%20,0) RF pozitif, 16'sı (%80,0) RF negatif olduğu görülmektedir.

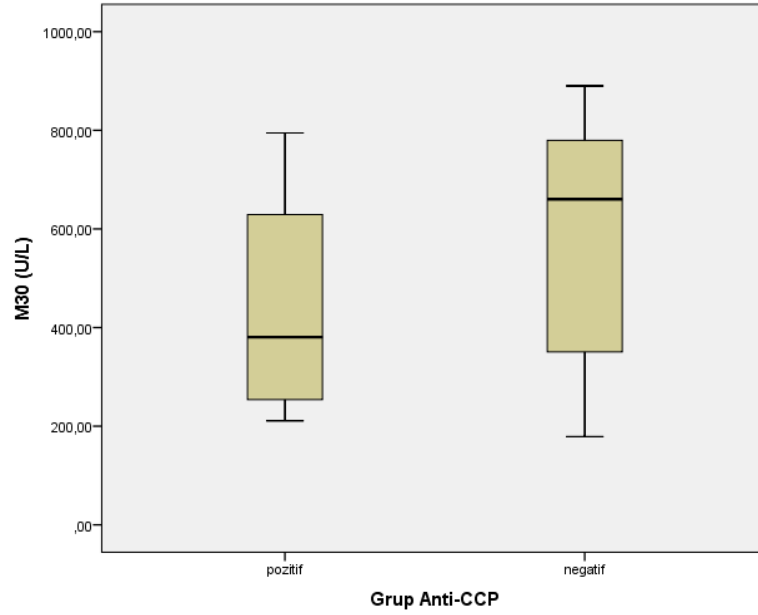
**Tablo 4.4.** Parametrelerin grup Anti-CCP' ye göre karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Anti-CCP Gruplar</i>		<i>MW</i>	<i>p</i>
	<i>Pozitif (n=30)</i>	<i>Negatif (n=20)</i>		
<i>Yaş (yıl)</i>	53,500 (35,00-70,00)	56,000 (42-68)	279,000	0,677
<i>Hastalık Süresi (yıl)</i>	8,000 (1,00-26,00)	11,500 (1,00-34,00)	216,000	0,095
<i>DAS28</i>	3,275 (1,21-6,27)	3,035 (0,96-7,25)	271,000	0,566
<i>ESH (mm/s)</i>	25,500 (6,00-94,00)	13,500 (4,00-77,00)	213,500	0,086
<i>CRP (mg/L)</i>	6,250 (1,10-59,70)	4,200 (0,50-68,30)	236,000	0,205
<i>LYM (%)</i>	2,195 (1,00-4,31)	1,950 (1,10-3,12)	227,000	0,418
<i>PLT (10<sup>3</sup>/µL)</i>	277,500 (206,00-464,40)	282,500 (158-394)	239,000	0,227
<i>MPV (fL)</i>	9,850 (5,80-11,60)	9,900 (9,00-12,50)	253,500	0,356
<i>RF</i>	58,905 (5,65-415,00)	10,400 (4,93-188,82)	72,000	<b>&lt;0,001</b>
<i>TNF-α (pg/mL)</i>	9,985 (6,80-25,59)	8,844 (5,10-16,84)	223,500	0,130
<i>M30 (U/L)</i>	380,600 (211,10-794,70)	660,250 (178,80-890,20)	197,500	<b>0,042</b>
<i>sFasL (ng/mL)</i>	1,123 (0,90-1,24)	1,126 (0,99-1,15)	261,500	0,446

*Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.*

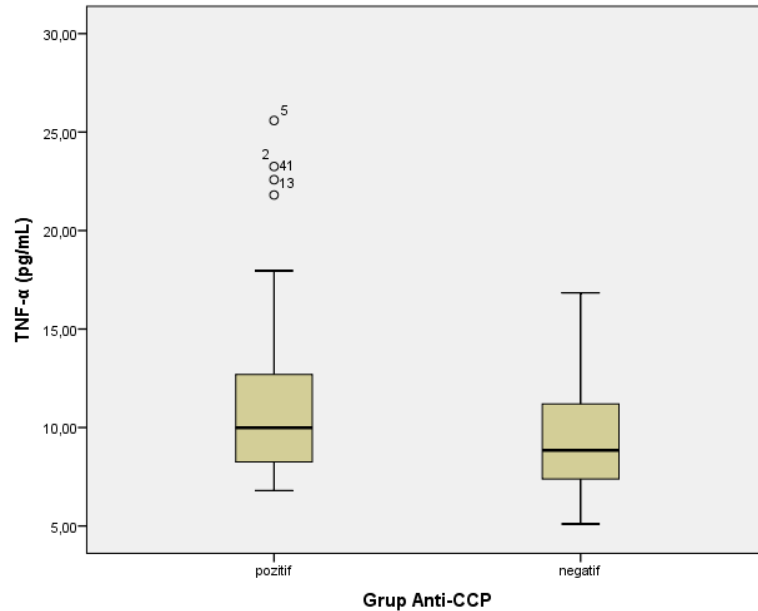
*p: Mann Whitney-U testi*

Olguların RF medyanlarının grup anti-CCP değişkenine göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=72,000; p<0,001). Pozitifin RF medyanları (x=58,905), negatifin RF medyanlarından (x=10,400) yüksek bulunmuştur.

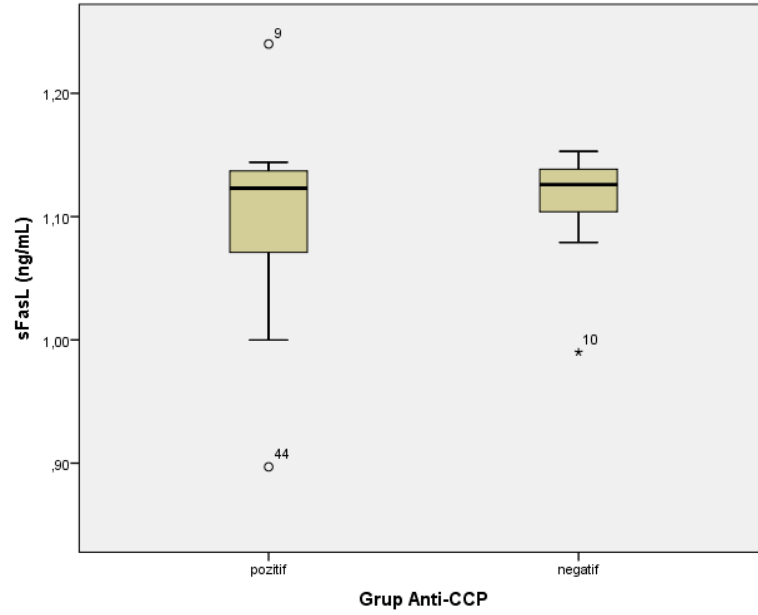


**Şekil 4.4.** Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum M30 düzeyleri.

Olguların M30 medyanlarının grup Anti-CCP değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney U=197,500;  $p=0,042 < 0,05$ ). Pozitifin M30 medyanları ( $x=380,600$ ), negatifin M30 medyanlarından ( $x=660,250$ ) düşük bulunmuştur.



**Şekil 4.5.** Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri.



**Şekil 4.6.** Anti-CCP (Pozitif ve negatif) grubunun serum sFasL düzeyleri.

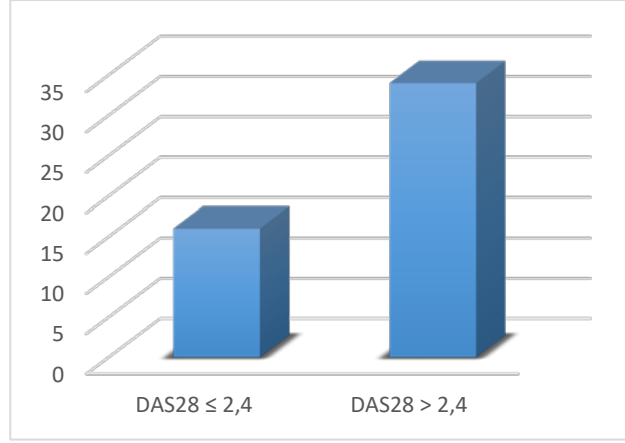
Olguların yaş, hastalık süresi, DAS28, ESH, CRP, LYM, PLT, MPV, TNF- $\alpha$  ve sFasL medyanlarının grup Anti-CCP değişkenine göre, grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Parametrelerin grup DAS28'e göre karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>DAS28 Gruplar</i>		<i>MW</i>	<i>p</i>
	<i>DAS28 ≤ 2,4</i> ( <i>n=16</i> )	<i>DAS28 &gt;2,4</i> ( <i>n=34</i> )		
<i>Yaş (yıl)</i>	53,500 (40,00-70,00)	55,000 (35,00-68,00)	241,000	0,519
<i>Hastalık Süresi (yıl)</i>	10,000 (2,00-34,00)	10,000 (1,00-31,00)	231,500	0,398
<i>Anti-CCP (U/mL)</i>	88,650 (7,00-500,00)	97,300 (7,00-500,00)	265,500	0,890
<i>ESH (mm/s)</i>	12,500 (6,00-47,00)	34,000 (4,00-94,00)	186,500	0,075
<i>CRP (mg/L)</i>	2,700 (0,50-28,20)	5,900 (2,00-68,30)	175,000	<b>0,044</b>
<i>LYM (%)</i>	1,945 (1,00-2,98)	2,145 (1,10-4,31)	254,000	0,708
<i>PLT (10<sup>3</sup>/μL)</i>	262,000 (158,00-330,00)	305,500 (198,00-464,40)	216,500	0,248
<i>MPV (fL)</i>	10,400 (8,50-11,60)	9,750 (5,80-12,50)	166,000	<b>0,027</b>
<i>RF</i>	49,420 (4,93-336,00)	32,740 (5,65-415,00)	210,500	0,201
<i>TNF-α (pg/mL)</i>	8,316 (5,10-17,96)	9,515 (6,80-25,59)	209,500	0,194
<i>M30 (U/L)</i>	385,250 (180,20-813,00)	576,600 (178,80-890,20)	271,000	0,983
<i>sFasL (ng/mL)</i>	1,133 (0,99-1,24)	1,119 (0,90-1,14)	196,000	0,114

*Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.*

*p: Mann Whitney-U testi*



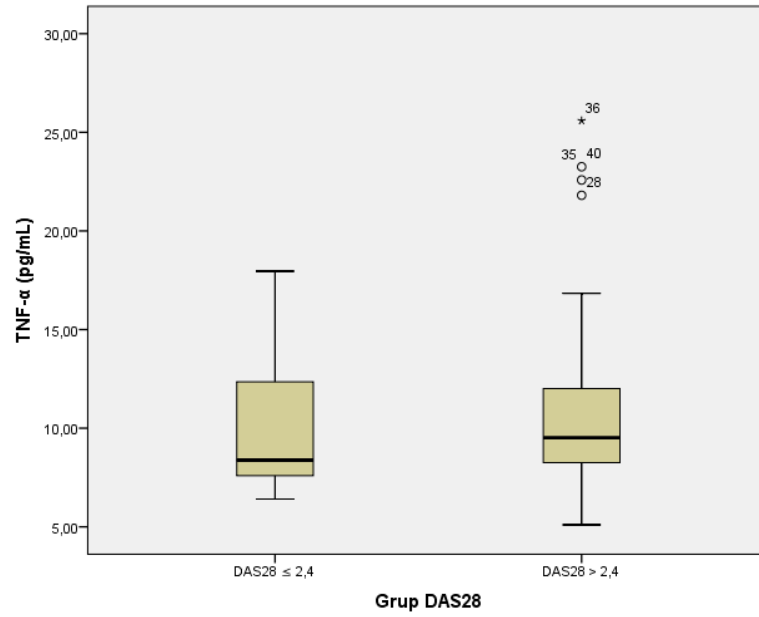
**Şekil 4.7.** DAS28 skorlarına göre hastaların dağılımı.

Hasta olanların 16'sı (%32,0) remisyon ( $DAS28 \leq 2,4$ ), 34'ü (%68,0) hastalık aktivitesine sahip olduğu görülmektedir.

Olguların CRP medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney  $U=175,000$ ;  $p=0,044 < 0,05$ ). DAS28 değerleri 2,4 ve altı olanların medyanı ( $x=2,700$ ), DAS28 değerleri 2,4 üstü olanların medyanından ( $x=5,900$ ) düşük bulunmuştur.

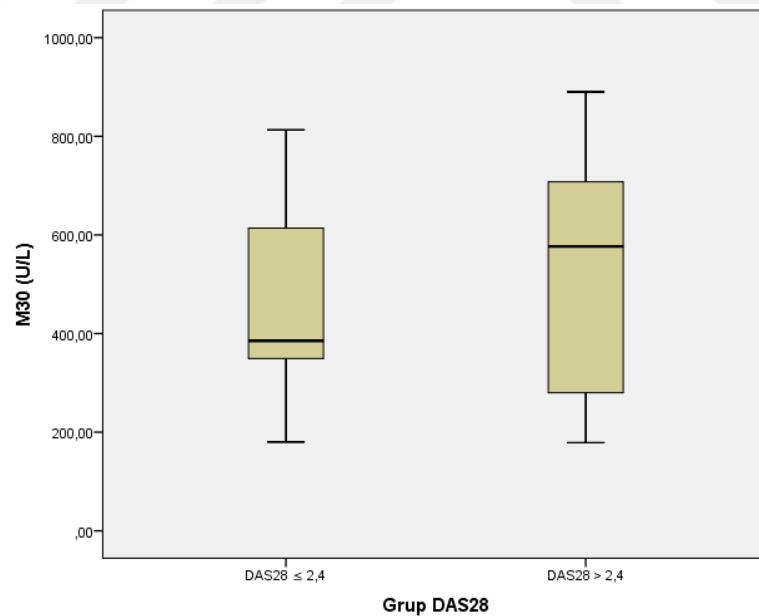
Olguların MPV medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney  $U=166,000$ ;  $p=0,027 < 0,05$ ). DAS28 değerleri 2,4 ve altı olanların medyanı ( $x=10,400$ ), DAS28 değerleri 2,4 üstü olanların medyanından ( $x=9,750$ ) yüksek bulunmuştur.

Olguların yaş, hastalık süresi, anti-CCP, ESH ve PLT medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).



Şekil 4.8. Grup DAS28'in serum TNF- $\alpha$  düzeyleri.

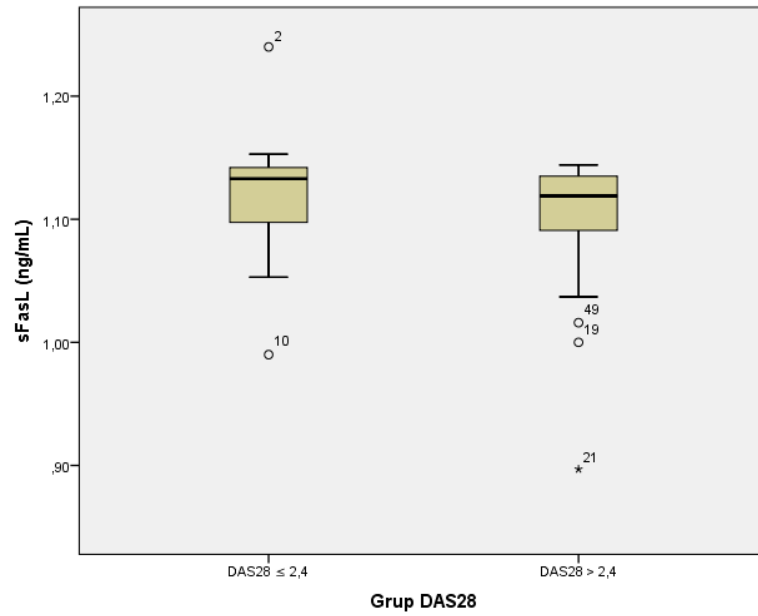
Olguların TNF- $\alpha$  medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=209,000; p=0,194>0,05).



Şekil 4.9. Grup DAS28'in serum M30 düzeyleri.

Olguların M30 medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=271,000; p=0,983>0,05).





Şekil 4.10. Grup DAS28'in serum sFasL düzeyleri.

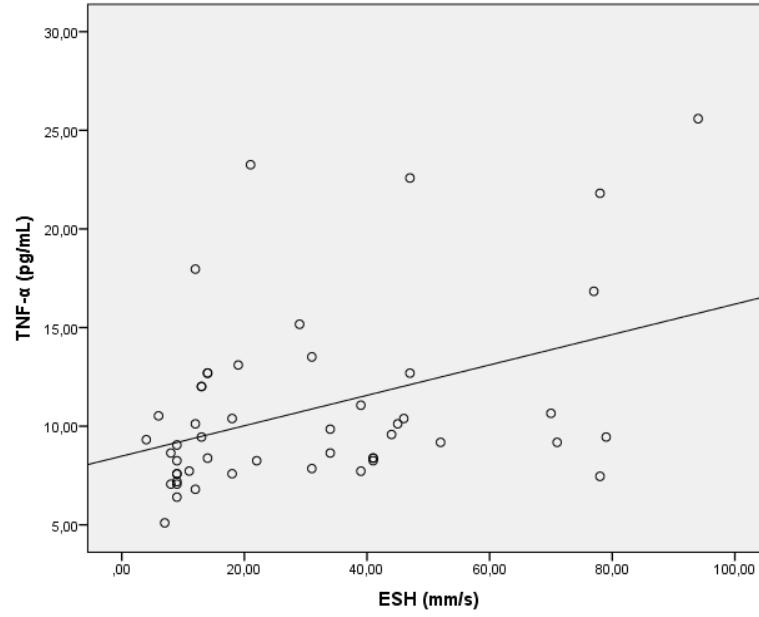
Olguların sFasL medyanlarının grup DAS28 değişkenine göre grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U=196,000; p=0,114>0,05).

**Tablo 4.6.** TNF- $\alpha$ , M30 ve sFasL'nin hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki

<i>Değişkenler</i>		<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	<i>M30</i>	<i>sFasL</i>
Hastalık Süresi	<i>r</i>	-0,145	-0,014	0,314*
	<i>p</i>	0,316	0,920	0,027
DAS28	<i>r</i>	0,144	0,196	-0,128
	<i>p</i>	0,318	0,173	0,375
Anti-CCP	<i>r</i>	0,244	-0,141	-0,158
	<i>p</i>	0,088	0,328	0,273
ESH	<i>r</i>	0,417**	-0,005	-0,175
	<i>p</i>	0,003	0,974	0,225
CRP	<i>r</i>	0,197	-0,015	-0,221
	<i>p</i>	0,170	0,919	0,123
LYM	<i>r</i>	0,042	-0,089	-0,129
	<i>p</i>	0,773	0,541	0,372
Plt	<i>r</i>	0,077	0,075	-0,118
	<i>p</i>	0,597	0,606	0,413
Mpv	<i>r</i>	-0,079	0,019	-0,011
	<i>p</i>	0,586	0,896	0,939
RF	<i>r</i>	0,037	-0,048	-0,122
	<i>p</i>	0,801	0,740	0,397
TNF- $\alpha$	<i>r</i>	1,000	-0,189	-0,051
	<i>p</i>	0,000	0,189	0,723
M30	<i>r</i>	-0,189	1,000	0,013
	<i>p</i>	0,189	0,000	0,929
sFasL	<i>r</i>	-0,051	0,013	1,000
	<i>p</i>	0,723	0,929	0,000

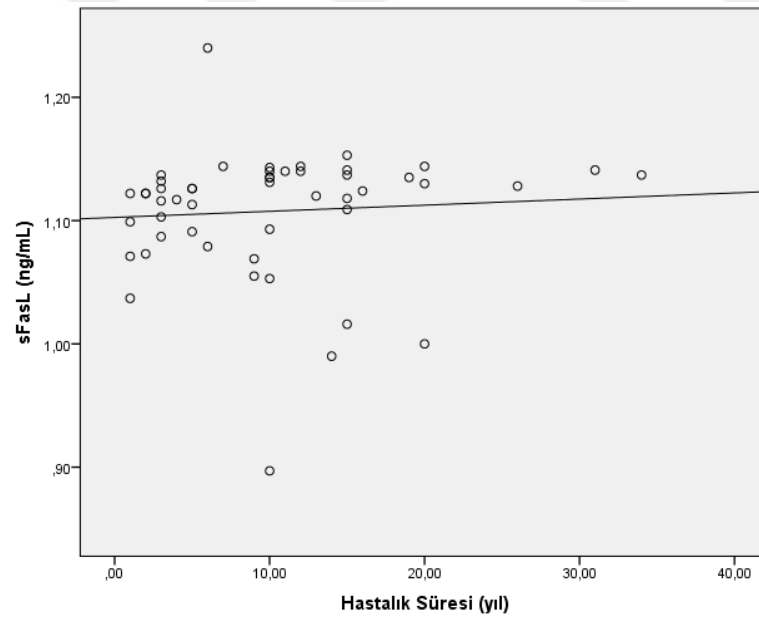
*Spearman Korelasyon Analizi*

*\*Önemli korelasyon \*\*Çok önemli korelasyon*



Şekil 4.11. TNF- $\alpha$  ve ESH arasındaki ilişki.

TNF- $\alpha$  ve ESH arasında zayıf, pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $r=0.417$ ;  $p=0,003<0.05$ ).



Şekil 4.12. sFasL ve hastalık süresi arasındaki ilişki.

sFasL ve hastalık süresi arasında zayıf, pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $r=0.314$ ;  $p=0,027<0.05$ ). Diğer değişkenler arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ )



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatoid Artrit sinovyal eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olup, poliartritik bir özellik göstermektedir (Calmon-Hamaty ve ark., 2014; Buğdaycı ve Paker, 2014). Bu hastalık en yaygın inflamatuvar hastalık olup, dünya çapındaki yetişkin nüfusun yaklaşık %1' ini oluşturur ve kadınlarda daha sık gözlemlenir (Alpdemir, 2012; Cemeroğlu ve ark., 2014). Ülkemizdeki prevalansı ise %0.5'in altında gözükmektedir (Akkoc, 2010).

RA multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu belirtilmekte olup günümüzde hala etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (Calmon-Hamaty ve ark., 2014; Buğdaycı ve Paker, 2014). Bu hastalık sinovyal eklemlerde kemik yıkımına neden olan erazyonlarla karakterize edilmektedir (Coate ve ark., 2010). Yıllar içinde gelişen eklem harabiyeti, komorbid durumlar ve ilaçların yan etkileri sonucunda sakatlığa neden olur. Günümüzde farmakolojik tedaviler de ortaya çıkan gelişmelere rağmen hala romatizmal hastalıklara bağlı sakatlıklar tam olarak önlenememektedir (Buğdaycı ve Paker, 2014).

Tedavide kullanılan ilaçların pek çoğunun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, bundan dolayı da tedavi büyük oranda ampirik kalmaktadır. Tedavi edici girişimlerin hiçbirisi iyileştirici değildir. Hastalığın belirti ve bulgularını rahatlatmaya yönelik palyatif tedaviler olarak görülmektedir. Uygulanan tedavilerin amacı semptomları iyileştirmek ve eklem yapısındaki kalıcı hasarı engellemektir. Bu bağlamda uygulanan tedavi inflamatuvar veya immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılamaya yöneliktir (Lipsky, 2004; Levent ve Ataman, 2002). Bu hastalıkların tam olarak remisyona girmemesinden dolayı ilaçların uzun süre kullanımı özellikle kas ve iskelet sistemiyle ilgili olumsuz etkilere neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak da ağrı, yorgunluk, fiziksel aktivitede azalma ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur (Buğdaycı ve Paker, 2014).

RA'nın tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin hiçbirisi RA ya spesifik değildir. Bu testler RA'nın kesin tanısını koyamaz ama hastalığın varlığının anlaşılmasında, hastalığın seyrini ve sürecini izlemekte ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. RA'lı hastaların %70-80'nin de RF pozitifdir ancak bu durum hastalığa spesifik değildir. Son zamanlarda erken RA tanısında RF' den daha spesifik olan anti-CCP antikorları tanımlanmıştır. Bu Anti-CCP antikorlar RA'nın hem tanısına yardımcı olmasına hem de daha ağır ve eroziv gidişli bir hastalığa işaret etmesi

açısından önemlidir (Hamuryudan, 2003, 2007; Greiner ve ark., 2005). Serum CRP, sedimentasyon yüksekliği, anemi ve trombositozda hastalık aktivitesine işaret edebilir. Fakat yapılan çalışmalarda yukarıda belirtilen çoğu laboratuvar testinin hastalığın tanısı ve prognozunda belirteç olarak kullanımlarında özgünlüklerinin ve duyarlılıklarının yeterince yüksek seviyede olmadığını belirtilmektedir (Alex ve ark., 2007; Rioja ve ark., 2008). Bu yüzden hastalığın tanısı ve prognozunda kullanılabilecek yeni biyokimyasal belirteçler ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fibroblast benzeri hücrelerin RA hastalığının devamına önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve hatta başlatılmasında rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bu sinoviyal fibroblastlar eklemlerde saldırgan bir nitelik göstermektedir. Birçok yapılan çalışmada sinoviyal fibroblastların apoptozisi tetiklediği bildirilmiştir (Calmon-Hamaty ve ark., 2014; Pundt ve ark., 2009). Bizde çalışmamızda romatoid artrit hastalığı ve apoptozis arası ilişkinin değerlendirilmesinde serum TNF- $\alpha$ , sFasL ve M30 düzeylerinin klinik önemi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız 50 (%64,9) RA tanısı almış hasta ve 27 (%35,1) sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubunun tüm bireylerinde RF negatif olarak bulunurken, hasta grubu bireylerin 18 (%36) tanesinde RF negatif 32 (%64) tanesinde ise RF pozitif bulunmuştur. Benzer şekilde kontrol grubunun tüm bireylerinde anti-CCP negatif olarak bulunurken, hasta grubu bireylerin 20 (%40) tanesinde anti-CCP negatif 30 (%60) tanesinde ise anti-CCP pozitif bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda RA'nın varlığını ve aktivitesini göstermeye yardımcı olan laboratuvar parametrelerini inceleyecek olursak. Wahab ve ark. yaptıkları çalışmada 56 RA hastası (%74,7) ile 19 sağlıklı kontrolü (%25,3) karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucu olarak hasta grubunun CRP, ESH ve anti-CCP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Wahab ve ark., 2016). Tekeoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada ise 60 RA hastası (%75) ile 20 sağlıklı kontrolü (%25) karşılaştırmışlar. Karşılaştırma sonucunda hasta grubunda CRP, ESH, RF ve anti-CCP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunu DAS28'e göre gruplayınca CRP, ESH ve anti-CCP parametrelerinde anlamlı bir değişim bulunurken RF parametresinde anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (Tekeoğlu ve ark., 2016).

Deveci ve ark. 48 RA tanısı konmuş hasta grubu üzerinde yaptığı çalışmada, anti-CCP sonuçları 33 hastada (%68,7) pozitif, 15 hastada (%31,3) negatifti. Ayrıca RF negatif olan hastaların %30,4'ünde anti-CCP pozitif bulunmuştu. Anti-CCP pozitif ve negatif hastalarda ortalama hastalık süresi, ESH, CRP, PLT ve DAS28 değerleri karşılaştırıldığında bu parametreler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, ama RF değişiminde anlamlı bir fark bulunduğunu belirtmişlerdir (Deveci ve ark., 2012). Kroot ve ark. 273 RA hastasını (en az 6 yıllık hastalık geçmişi olan hastaları) dahil ettiği bir çalışma da hastaların 175 tanesinin (%65) anti-CCP değerinin pozitif olduğunu tespit etmişler. Anti-CCP grupları arasında DAS28 parametresindeki değişim anlamlı düzeyde bulunmamıştır (Kroot ve ark., 2000). Dündar ve arkadaşları RA tanısı almış 37 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 24 hastada anti-CCP pozitif (%64,9) 13 hastada negatif (%51,1) olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca hastaların 15'inde RF pozitif (%40,5), 22'sinde ise negatif (%59,5) olarak tespit edilmiştir. Anti-CCP pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında; ortalama ESH ve CRP değerleri ve DAS28 değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Dündar ve ark., 2005). Kastbom ve ark. 1996-98 yılları arasında bir yıllık hastalık süresi olan 242 RA hastasını dahil ettiği çalışmada 3 yıl düzenli olarak takip etmişler. Çalışmanın sonucu olarak anti-CCP'nin RF'ye göre hastalık seyrini daha iyi yansıttığını ve hastalar anti-CCP düzeyine göre grupladıklarında CRP ve DAS28 arasında önemli bir farklılık bulamadığını tespit etmişlerdir (Kastbom ve ark., 2004). Benzer şekilde Serdaroğlu ve ark. 40 RA hastasının 20 tanesinde anti-CCP pozitif (%50), 20 tanesinde anti-CCP negatif (%50) tespit etmişlerdir. Bu iki grup arasında ESH, CRP ve hastalık süresi parametrelerinin gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı ama RF'nin gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturduğunu belirtmişlerdir (Serdaroğlu ve ark., 2008).

Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunu hastalığın varlığını ve aktivitesini göstermeye yardımcı olan parametreler ile karşılaştırıldığında anti-CCP, ESH ve CRP düzeyinin kontrol grubuna göre hasta grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Whab ve ark. ve Tekeoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarını destekler niteliktedir. Ayrıca Hasta ve kontrol grubumuzu RF düzeyine göre karşılaştırdığımızda hasta grubunun RF düzeyi kontrol grubumuza göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu bulgu Tekeoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamız da hasta grubunun MPV düzeyi kontrol grubuna göre anlamı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kapsoritakis ve ark. yaptıkları çalışmada MPV düzeyinin inflamatuvar barsak hastalığına sahip olan hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (Kapsoritakis ve ark., 2001). Kısacık ve ark. da yaptıkları çalışmada RA hastalarında MPV düzeylerini kontrol gruba göre düşük olduğunu bulmuşlar ve ayrıca hastalara tedavi uygulandıktan sonra MPV'nin bir miktar yükseldiği ama yine kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Kısacık ve ark., 2008). MPV düzeyi trombosit aktivitesiyle ve fonksiyonuyla ilişkilidir ve inflamatuvar süreçte salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz belirteçlerin kemik iliği üzerindeki baskıyla megakaryopoezi etkiler. Bunun sonucunda da trombosit hacminin küçülmesine neden olabilir (Bath ve Butterworth, 1996).

Hasta grubumuzu Anti-CCP pozitif ve negatif olarak grupladığımızda ise grupların ESH seviyesinin gruplara göre anlamlı bir değişim göstermediği görülmüştür. Bu bulgu Deveci ve ark., Serdar ve ark. ve Dünder ve ark. yaptığı çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda CRP seviyesi anti-CCP gruplar arasında anlamlı bir değişim göstermemektedir. Bu bulgu Serdar ve ark., Deveci ve ark., Dünder ve ark. ve Kastbom ve ark. tarafından yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

DAS28 değeri anti-CCP gruplar arasında anlamlı bir değişim göstermemektedir. Bu bulgu Deveci ve ark., Kroot ve ark., Dünder ve ark. ve Kastbom ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmaları destekler niteliktedir. Hastalık süresi anti-CCP gruplar arasında anlamlı bir değişim göstermemektedir. Bu bulgu Deveci ve ark. ve Serdar ve ark., tarafından yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. RF seviyesi ise anti-CCP pozitif grup da negatif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Bu bulgu Deveci ve ark., Serdar ve ark., Dünder ve ark. ve Tekaoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarla destekler niteliktedir. Ayrıca hasta grubunu anti-CCP ve RF gruplarına göre gruplar arasında karşılaştırdığımız da gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamız literatür bilgilerini destekler nitelikte olup, bu sonuçlar bize RA tanısında RF ve anti-CCP'nin klinik önemini göstermektedir.

Hastalık aktivitesini yansıtan önemli parametrelerden biri de DAS28 dir. Çalışmamızdaki hasta grubumuzu DAS28  $\leq 2,4$  ve DAS28  $>2,4$  değerlerine göre grupladığımızda, hastalığın varlığını ve aktivitesini gösteren parametreleri arasından sadece CRP düzeyinin hastalık aktivitesinin yüksek olan grupta remisyon olan gruba



göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP dışındaki diğer hastalık aktivitesiyle ilişkili olan parametreler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tekeoğlu ve ark. yaptığı çalışmaya göre CRP düzeyi DAS28 grubuna göre anlamlı düzeyde değişmektedir Bizim çalışmamızdan farklı olarak anti-CCP ve RF düzeyinde DAS28 grubuna göre anlamlı olarak değiştiği bulmuşlardır. Bunun nedeni olarak da yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

RA'nın inflame olmuş sinoviyal membranın yapısı ve karakteristik değişikliklerinde apoptozisin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (Korb ve ark., 2009). RA'nın patogeneğinde İnflamasyonu ve eklem yıkımını tetikleyen ana sitokinlerden biri olarak TNF- $\alpha$  gösterilmektedir (Pundt ve ark., 2009). TNF- $\alpha$  inhibitörleri (anti TNF- $\alpha$ ), immün sistemi düzenleyici etkileri olan biyolojik ajanlardır. RA da semptomların düzenlenmesinde ve inflamasyonun azalmasında etkili olabileceği belirtilmektedir (Calmon-Hamaty ve ark., 2014; Lipsky, 2004).

Bessis ve ark. yaptıkları çalışmada transgenik mouse modelinde TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi kronik sinovit, kartilaj yıkımı ve son olarak kemik erazyonuna sebebiyet verdiğini açıklamışlardır (Bessis ve ark., 1998). Lin ve ark. 35 RA hastası ile 30 sağlıklı bireyin serum TNF- $\alpha$  düzeylerini ELİSA yöntemiyle ölçtüler. Hasta grubunun serum TNF- $\alpha$  düzeyi önemli derecede yüksek bulunmuştur ve serum TNF- $\alpha$  düzeyinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Lin ve ark., 2010). Özgen ve ark. 56 RA hastası 29 sağlıklı bireyin serum TNF- $\alpha$  düzeylerini ELİSA yöntemiyle ölçtüler. Serum TNF- $\alpha$  düzeyinin RA hastalarında daha yüksek seviyede olduğunu belirtmişlerdir (Ergin, 2015). Edwards ve ark. 19 RA hastası ile 21 sağlıklı bireyin serum TNF- $\alpha$  düzeylerini ELİSA yöntemiyle ölçtüler. Hastalarında serum TNF- $\alpha$  düzeyi gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Ama TNF- $\alpha$  düzeyinin yüksekliği RA hastalığının anlamlı derecede ağrı şiddetini yansıttığını belirtmişlerdir (Edwards ve ark., 2009). Gheita ve ark. 43 RA hastası ve 30 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada RA hastalarında serum TNF- $\alpha$  düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (Gheita ve ark., 2014).

TNF- $\alpha$  seviyesindeki artış hem inflamasyonu hem apoptozisi artırır ve bununla birlikte hastalığın kötü prognozuna neden olabilir, özellikle de hastalığın aktif döneminde TNF- $\alpha$  seviyesinin artması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda hasta

grubunun TNF- $\alpha$  seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Bessis ve ark., Lin ve Özgen ve ark. ve de Gheita ve ark. çalışmalarını destekler niteliktedir. Ama Edwards ve ark. yaptığı çalışmalarla uyum göstermemektedir. Bunun nedeni olarak da Edwards ve arkadaşlarının çalışmasında hasta ve kontrol grubundaki bireylerin çok az olması neden olmuş olabilir. Hasta grubunda yapmış olduğumuz korelasyon analizinde TNF- $\alpha$  ve ESH parametreleri arasında zayıf, pozitif yönde anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca hasta grubunun TNF- $\alpha$  seviyesi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunamamıştır, bu bulgu Lin ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyum göstermemektedir. Bunun nedeni olarak aktif dönemdeki hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Ayrıca DAS28 değeri 5,5'den büyük olan hastaların bulunduğu geniş çaplı bir çalışma yapılırsa, bu konuda daha iyi veriler elde edilebilir.

TNF ailesi üyesinden biri olan FasL'nin de RA'nın patogeneğinde önemli bir faktör olabileceği belirtilmektedir. FasL, kendi reseptörü olan Fas' a bağlanarak, artritik eklemler de fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS) apoptozisi tetiklediği bildirilmiştir ve böylece hiperplastik sinoviyal doku hedeflenmesi için umut verici bir aday olarak önerilmiştir (Calmon-Hamaty ve ark., 2014). Fas ve FasL'in bir araya gelmesiyle hücre kendi ölümünü başlatır ve böylece apoptotik hücrede bir kaspaz zinciri başlar. Bazı hücre tiplerinde Fas'ın tetiklenmesi, apoptozis ve inflamasyon arasında beklenmeyen bir bağlantı sağlayarak bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu regüle ettiğini belirtmiştir (Stastny, 1978).

Audo ve ark. yaptıkları çalışmada, RA daki fibroblast benzeri sinoviyositlerin sFasL düzeyini arttırarak zarara neden olabileceğini belirtmişlerdir (Audo ve ark., 2012). Pundt ve ark. yapmış olduğu çalışmada FasL yolunun RA ile ilişkisini incelemek için RA hastalarından alınan sinoviyal fibroblastlar standart koşullarda kültüre edildi. Yaptıkları çalışmanın sonucunda da FasL yolunun RA ile ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (Pundt ve ark., 2009). Güney Kore de Hong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da 26 tane RA hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sinoviyal sıvıda sFasL ve sFas seviyelerinde önemli derecede yüksek bulunmuştur ve buna ek olarak da RA hastalarının sinoviyal sıvılarında bol miktarda mevcut olan TNF- $\alpha$  tarafından RA da fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS) de sFas'ı büyük oranda uyardığı düşünülmüştür (Hong ve ark., 2015). Nozawa ve ark. RA'nın da dahil olduğu bazı romatizmal hastalığı olan hastalarda serum sFas ve sFasL düzeyleri önemli seviyede yüksek olduğunu

bulunmuşlardır ama bu romatizmal hastalıklar kompleks bir yapıya sahip olduğundan onların patogenezlerinin doğrudan sFas ve sFasL ile ilişkilendirmek zor olabileceğini belirtmişlerdir (Nozawa ve ark., 1997). Romano ve ark. 52 RA hastasında anti TNF- $\alpha$  tedavisi uygulanmadan önce ve uyguladıktan sonra sFasL seviyelerini ölçerek kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırdılar. Karşılaştırmalar sonucunda gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edemediler (Romano ve ark., 2014).

Bizim yaptığımız çalışmamız da ise hasta ve kontrol grubunun sFasL seviyesinin gruplar arasında benzer olduğu ve sFasL'nin sadece hastalık süresi ile pozitif yönde anlamlı bir ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Bu bulgu Romano ve ark. Çalışmalarını destekler nitelikte iken, Audo ve ark., Pundt ve ark., Hong ve ark. ve de Kazuhisa ve ark.'nın çalışmaları ile çelişmektedir. Çalışmamızın Audo ve ark., Pundt ve ark., Hong ve ark. ve de Kazuhisa ve ark.'ları ile çelişmesini nedeni olarak, yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Apoptozisin önemli markırlarından biri de M30 dur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda M30 antijenin kanser hastalarında prognostik açıdan önemli bir belirteç olabileceği belirtilmektedir. Özellikle akciğer kanseri ve meme kanseri hastalarının, tedavisinin etkinliğini belirlemede ümit vaat etmektedir.

Literatürde M30 belirtecini RA ile ilişkisini belirten herhangi bir çalışmaya rastlanmadı (Demiray ve ark., 2006; Ulukaya ve ark., 2007). Bu açıdan çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız da hasta grubunun M30 düzeyinin kontrol grubunun M30 düzeyinden yüksek bulunmuştur ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunu anti-CCP pozitif ve negatif olarak sınıflandırdığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görüldü. Ama M30 düzeyinin hastalık aktivite parametrelerinde herhangi bir korelasyonu görülmedi.

Çalışmamızda yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hasta sayısının yetersiz olması, sinoviyal sıvı incelemesi ile eklemlerde apoptozisin değerlendirilmemesi ve M30 düzeyinin doğrulanması yöntemleri (western blotting, flow sitometri v.b.) ile doğrulanmaması çalışmamızı sınırlandırmaktadır. Çalışmamızı sınırlandıran faktörlerin giderilip, daha geniş örneklem grubunun alınması ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasıyla daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak TNF- $\alpha$  ve M30 düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ama sFasL düzeyinde anlamlı bir değişme bulunmamıştır. Ayrıca hastalık aktivitesi ile TNF- $\alpha$ , sFasL ve M30 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlayamadık. Bu verilerin ışığında RA hastalığının patogenezinde apoptozun rol oynayabileceği ve hastalığın tanısını ve seyrini takipte serum TNF- $\alpha$  ve M30 düzeylerinin destekleyici bir belirteç olabileceği kanaatine vardık.



## 6. KAYNAKÇA

- Alpdemir, M.F., 2012. Serum and erythrocyte membrane sialic acid levels in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and a methodological evaluation. *Turkish Journal of Biochemistry*, 37 (1), 29-34.
- Akkoç, N., 2010. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırması. *Raed Dergisi*, 2, 1-8.
- Alex, P., Szodoray, P., Knowlton, N., Dozmorov, I.M., Turner, M., Frank, M.B., Arthur, R.E., Willis, L., Flinn, D., Hynd, R.F., Carson, C., Kumar, A., El-Gabalawy, H.S. and Centola, M., 2007. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2007; 25; 584-592.
- Alamanos, Y. and Drosos A.A., 2005. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 4 (3), 130-136.
- Avcı, A.B., Yazısız, V. ve Terzioğlu, E., 2012. İnflamatuar Romatizmal Hastalıklar. Hastalıkların Patofizyolojisi. Çeviri Ed: Çoban, E. ve Süleymanlar, G., Palme Yayıncılık, Ankara, 666-668.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, H.K.T., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawski-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovsky, J., Wolfe, F and Hawker G., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569-2581.
- Altay, Z., 2010. Birinci Basamakta Tanı ve Tedavi. Romatoid Artrit ve Tedavisi. Editörler: Bozdemir, N. ve Kara, İ.H. Nobel Kitap Evi, 855-860 s, Adana.
- Adams, J.M. and Cory, S., 2001. Life or death decisions by the Bcl-2 family. *Trends. Biochem Sci*, 26 (1), 61-66.
- Adrain, C. and Martin, S.J., 2001. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by

- the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci*, 26 (6), 390-397.
- Aletaha, D., Ward, M.M., Machold, K.P., Nell, V.P., Stamm, T. and Smolen, J.S., 2005. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*, 52 (9), 2625-2636.
- Arnett, C.F., Edworthy, M.S., Bloch D.A., McShane, D.J., Fries J.F., Cooper, N.S., Healey, LA., Kaplan, SR., Liang, M.H., Luthra, HS., Medsger T.A., Mitchell, D.M., Neustadt, D.H., Pinals, R.S., Schaller, J.G., Sharp, J.T., Wilder, R.L. and Hunder, G.G., 1988. 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 31 (3), 315-324.
- Audo, R., Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, B. and Morel, J., 2012. Dual effects of soluble FasL and membrane bound FasL on fibroblast-like synoviocytes cells from rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*, 71 (1), A1-A93.
- Alschuler, L. and Vojdani A., 2013. Apoptosis Assessment. *Natural Medicine*, Ed: Pizzorno, J.E. and Murray, M.T. Elsevier, 102-107.
- Benjamin, I.J., Griggs, R.C., Wing, E.J., Fitz, J.G., 2016. Rheumatoid Arthritis. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 9th ed: Benjamin I.J. and Moreland L.W. Elsevier, 770-774.
- Buğdaycı, D.S. and Paker, N., 2014. Exercises in inflammatory rheumatic diseases, *Turkish Journal Physical Medicine Rehabilitation*, 60 (2), 50-57.
- Bath, P.M. and Butterworth, R.J., 1996. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 7 (2), 157-161.
- Bessis, N., Chiocchia, G., Kollias, G., Minty, A., Fournier, A., Fradelizi D. and Boissier, MC., 1998. Modulation of proinflammatory cytokine production in tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )-transgenic mice by treatment with cells engineered to secrete IL-4, IL-10 or IL-13. *Clin Exp Immunol*, 111 (2), 391-396.
- Calmon-Hamaty, F., Audo, R., Combe, B., Morel, J. and Hahne, M., 2014. Targeting the Fas/FasL system in rheumatoid arthritis therapy: promising or risky? *Cytokine*, 75 (2), 228-233.

- Cemeroğlu, Ö., Yaşar, Z.S., Sağlam, M. ve Çakırbay, H., 2014. Clinical and demographic findings of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated in a tertiary care center in Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44 (4), 595.
- Carmona, L., Cross, M., Williams, B., Lassere, M. and March, L., 2010. Rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 24 (6), 733-745.
- Cutolo, M. and Lahita, R.G., 2005. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 31 (1), 19-27.
- Curtin, J.F. and Cotter, T.G., 2003. Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal*, 15 (11), 983-992.
- Coate, L.C., Marzo-Ortega H., Bennett, N.A. and Emery, P., 2010. Anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: insights for the clinician. *Theapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2 (1), 37-43.
- Çetin, G.Y., 2012. Romatoid artrit klinik bulguları ve tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special*, 5 (2), 15-20.
- Duruöz, M.T., Turan, Y., Gurgan, A. and H, Deveci. 2012. Evaluation of metabolic syndrome in patients with chronic low back pain. *Rheumatol*, 32 (3), 663–667.
- Danial, N.N. and Hockenbery D.M., 2013. Cell death. *Hematology: Diagnosis and Treatment* Ed: Hoffman, R., Benz, E., Silberstein, L., Heslop, H., Weitz, J. and Anastasi, J. Elsevier, 158-169.
- Demiray, M., Ulukaya, E., Arslan, M., Gokgoz, S., Saraydaroglu, O., Ercan, I., Evrensel, T. ve Manavoglu, O., 2006. Response to Neo-adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Could be Pre-dictable by Measuring a Novel Serum Apoptosis Product, Caspase-Cleaved Cytokeratin 18: A Prospective Pilot Study. *Cancer Invest*. 24 (7), 669-76.
- Deveci, K., Deveci, H., Bayram, K.B., Koçyiğit, H. and Gürgan, A., 2012. The relationship between serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Phys Med*

Rehab., 58, 267-71.

Dünder, Ü., Evcik, D., Çakır, T., Aktepe, O., Altındış, M., Kavuncu, V., 2005. Romatoid artritli hastalarda anti\_CCP antikörlerinin hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar ile ilişkisi. *Romatima*, 20 (2), 9-14.

Ergin, Süreyya., 2015. Romatoid Artrit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Editörler: Beyazova. M., ve Kutsal Y.G. Güneş Kitapevi, Ankara, 2199-2220.

Ersoy, A., 2005. İç Hastalıkları. *Kas İskelet ve Kollojen Doku Hastalıkları*., Ed: Dolar, E. Nobel Kitapevleri, İstanbul, 744-748.

Emery, P. ve Lugmann, R., 1993. The validity of surrogate markers in rheumatic diseases. *BJR*, 32 (3), 3-8.

Edwards, R.R., Wasan, A.D., Bingham, C.O., Bathon, J., Haythornthwaite, J.A., Smith M.T. and Page G.G. 2009. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 11 (3), R61.

Fan, T., Han, L., Cong, R. and Liang J., 2005. Caspase Family Proteases and apoptosis. *Acta Biochimica Biophysica Sinica*, 37 (11), 719-727.

Firestein, G.S., 2013. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Elsevier, 1059-1108.e5.

Ferri, F.F., 2016. *Rheumatoid Arthritis. Ferri's Clinical Advisor 2016*. Elsevier, 1084-1086.e1.

Goldman, L., 2012. *Rheumatoid Arthritis. Goldman's Cecil Medicine*. Ed: O'dell, R.J. Elsevier, 1681-1689.

Gümüşdiş, G. ve Doğanavşargil, E., 1999. *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, 269-279 s İzmir.

Grassi. W., Angelis, R.D., Lamanna, G. and Cervini, C., 1998. Clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*, 27 (1), 18-24.

Greiner, A., Plischke, H., Kellner, H. and Gruber, R., 2005. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA



- rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 1050, 295-303.
- Gheita, T.A., Azkalanya, G.S., Gabera, W. and Moheyb, A., 2014. Clinical significance of serum TNF- $\alpha$  and -308 G/A promoter polymorphism in rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 37 (2), 49-54.
- Hong, S., Kim, E., Lee, E., Koo, B.S., Ahn, S.M., Bae, S., Lim, D., Kim, Y., Yoo, B. and Lee, C., 2015. TNF- $\alpha$  confers resistance to Fas-mediated apoptosis in rheumatoid arthritis through the induction of soluble Fas. *Life Sciences*, (122), 37-41.
- Halla, J.T., Schrohenloher, R.E. and Koopman W.J., 1990. Local immuno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51 (5), 698-701.
- Harris, D.E., 2006. Kelly Romatoloji. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri, Ed: Yalçın, P. Güneş Kitapevi, 1043-1078 s Ankara.
- Hamuryudan V., 2003. Romatoid Artrit. Romatolojik Hastalıklar, Sempozyum Dizisi No:34, Nisan 2003. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s. 19-29, İstanbul.
- Hamuryudan, V., 2007. Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar dizisi, Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları Sempozyum Dizisi No: 55. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ocak 2007, s. 69-8.
- Hazenberg, B.P. and Van Rijswijk, M.H., 1994. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8 (3), 661-690.
- Israels, L.G. and Israels, E.D., 1999. Apoptosis. *Oncologist*, 4 (4), 332-339.
- Jeffery, R.C., 2014. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 42 (5), 231-236.

- Katz, PP., 1995. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis Care Res.* 8 (4), 272-278.
- Korb, A., Pavenstädt, H. and Pap, T., 2009. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis*, 14 (4), 447-454.
- Kınıklı G., 2015. Romatoid artrit. [http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/?page\\_id=44](http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/?page_id=44) (12.2.2015).
- Kadayıfçı, A. ve Karaaslan Y., 1998. İç hastalıkları el kitabı. Medikomat Basım Yayın Sanayi ve Tic. Ltd. Şti., 427 s Kocetepe.
- Krabben, A., Huizinga, T.W. and Van Der Helm-van Mil A.H., 2012. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 71 (2), 238-241.
- Kroot E.J., De Jong B.A., Van Leeuwen, M.A., Swinkels, H., Van Den Hoogen, F.H., Van't Hof, M., Van De Putte, L.B., Van Rijswijk, M.H., Van Venrooij, W.J. and Van Riel, P.L., 2000. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (8), 1831-1835.
- Koçyiğit, H., Turan, Y., Bayram., K., Gurgan, A., H, Deveci. and Güvenç, A., 2010. Coexistence of Behçet's Disease and Ankylosing Spondylitis. *Turk J Rheumatol* 25, 217-220.
- Kastbom, A., Stranberg, G., Lindroos, S. and Skogh, T., 2004. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 63, (9), 1085-1089.
- Kapsoritakis, A.N., Koukourakis, M.I., Sfiridaki, A., Potamianos S.P., Kosmadaki M.G., Koutroubakis I.E. and Kouroumalis E.A., 2001. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*, 96 (3), 776-781.
- Kısacık, B., Tufan, A., Kalyoncu, U., Karadag, O., Akdogan, A., Ozturk, M.A., Kiraz, S., Ertenli, I. and Calguneri, M., 2008. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 75 (3), 291-294.

- Lipsky, P.E., 2004. Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri, Ed: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., House, S.L., Longo, D.L., and Jameson, J.L., Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 1928-1937.
- Levent, ö. ve Ataman, Ş., 2002. Romatoid artrit tedavisinde yeni yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation, 2 (2), 124-142.
- Lin, J.Z., Miao, K.Q., Zhang, H.X., Kong, Q.Z., Yuan, R.M., Wang, Z.W. and Liu, S.X., 2010. Change of early serum TNF-alpha and IL-6 levels in acute cerebral infarction and its significances. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 39 (4), 415-418.
- McInnes, L.B. and Schett G., 2011. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of Medicine, 365 (23), 2205-2219.
- Nozawa, K., Kayagaki, N., Tokano, Y., Yagita H., Okumura, K. and Hasimoto, H., 1997. Soluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in rheumatic diseases. American College of Rheumatology, 40 (6), 1126-1129.
- O'Connell, J., 2001. Role of Fas-FasL in inflammatory diseases. Expert Reviews in Molecular Medicine, (3), 1-18.
- Otterness, I.G., 1994. The value of C reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. Seminars Arthritis Rheum, 24 (2), 91-104.
- Özsoy, M.H., Altinel, L., Başarır, K., Çavuşoğlu, T. ve Dinçel V.E., 2006. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi, 5 (3-4), 101-110.
- Özcan, E., 2000. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Artritli Hastanın Rehabilitasyonu. Editörler: Diniz, F. ve Ketenci, A. Nobel Kitap Evi, 321-325 s, İstanbul.

- Palmer, A.M., Greengrass, P.M. and Cavalla, D., 2000. The role of mitochondria in apoptosis. *Drug News & Perspectives*, 13 (6), 378-384.
- Parfieniuk-Kowerda, A., Lapinski, T.W., Rogalska-Plonska, M., Swiderska, M., Panasiuk, A. Jaroszewicz J. and Flisiak R., 2014. Serum cytochrome c and m30-neoepitope of cytokeratin-18 in chronic hepatitis C. *Liver International*, 34 (4), 544-550.
- Pundt, N., Peters, M.A., Wunrau, C., Strietholt, S., Fehrmann, C., Neugebauer, K., Seyfert, C., Valen, F.V. and Pap, T., 2009. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL and TRAIL induced apoptosis is cell cycle dependent. *Arthritis Res Ther.*, 11 (1) R16.
- Pollard, L., Choy, E.H. and Scott, D.L., 2005. The consequences of rheumatoid arthritis: Quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol*, 23 (39), 43-52.
- Peviva, <http://www.peviva.com/product/m30-apoptosense-elisa/> (12.2.2015).
- Rioja, I., Hughes, F.J., Sharp, C.H., Warnock, L.C., Montgomery, D.S., Akil, M., Wilson, A.G., Binks, M.H. and Dickson, M.C., 2008. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor. *Arthritis & Rheumatism*, 58 (8), 2257-2267.
- Ruiz-Esquide, V., Sanmarti, R., 2012. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatologia Clinica*, 8 (69), 342-350.
- Romas, E., 2005. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 19 (6), 1065-1079.
- Rindfleisch J.A. and Muller D., 2005. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis *American Family Physician*, 72(6), 1038-1047.
- Rantapaa-Dahlqvist, S., De Jong, B.A., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U. and Van Venrooij, W.J., 2003. Antibodies against cyclic

- citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 48 (10), 2741-2749.
- Romano, E., Terenzi, R., Manetti, M., Peruzzi, F., Fiori, G., Nacci, F., Bellando-Randone, S., Matucci-Cerinic, M., and Guiducci, S., 2014. Disease activity improvement in rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors correlates with increased soluble Fas levels. *J. Rheumatol*, 41 (10), 1961-1965.
- Sertpoyraz, F.M., Köse, Ş. ve Öztürk, Y.K., 2013. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-CCP ilişkisi. *Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*, 23 (2), 93-96.
- Saraux, A., Berthelot, J.M., Devauchelle, V., Bendaoud, B., Chalès, G., Le Henaff, C., Thorel, J.B., Hoang, S., Jousse, S., Baron, D., Le Goff, P., and Youinou P., 2003. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 30(12),2535-2539.
- Strasser, A., O'Connor, L. and Dixit, V.M., 2000. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*, 69, 217-245.
- Smaili, S., Hsu Y.T., Youle, R.J. and Russell, J.T., 2000. Mitochondria in Ca<sup>2+</sup> signaling and apoptosis. *J. Bioener and Biomem*, 32 (1), 35-46.
- Spierings, D.C., De Vries, E.G., Vellenga, E., Van Den Heuvel, F.A., Koornstra, J.J., Wesseling, J., Hollema, H., De Jong, S., 2004. Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem*, 52 (6), 821-831.
- Salgame, P., Varadhachary, A.S., Primiano, L.L., Fincke, J.E., Muller, S. and Monestier, M., 1997. An ELISA for detection of apoptosis. *Nucleic Acids Research*, 25 (3), 680–681.
- Serdaroğlu, M., Çakırbay, H., Değer, O., Cengiz, S. and Kul, Sibel., 2008. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*, 28 (10), 965-970.
- Salaffi, F. and Stancati, A., 2004. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo*, 56 (1), 87-106.
- Stastny, P., 1978. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 298 (16), 869-871.

- Silman, A.J. and Pearson, J.E., 2002. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Aethritis Res.*, 4 (3), 265-272.
- Saag, K.G., Cerhan, J.R., Kolluri, S., Ohashi, K., Hunninghake, G.W. and Schwartz, D.A., 1997. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56, 463-469.
- Sommer, OJ., Kladosek, A., Czembirek H., Boeck, M. and Stiskal, M., 2005. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radio Graphics*, 25 (2), 381-398.
- Tobón, G.T. and Youinou, P., Saraux, A., 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 9 (5), A288-A292.
- Turgay M., Romatolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri, <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Romatolojik-Hastalıkların-Tanısında-Kullanılan-Laboratuvar-Testleri.pdf> (13.01.2015).
- Tekeoğlu, İ., Harman, H., Sağ, S., Altındış, M., Kamanlı, A. and Nas, K., 2016. Levels of serum pentraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 83, 171-175.
- Ulukaya, E., Yilmaztepe, A., Akgoz, S., Linder, S. ve Karadag, M., 2007. The levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 are elevated in serum from patients with lung cancer and helpful to predict the survival. *Lung Cancer*, 56 (3), 399-404.
- Ulukaya, E., Karaagac, E., Ari, F., Oral, A.Y., Adim, S.B., Tokullugil A.H. and Evrensel, T., 2011. Chemotherapy increases caspase-cleaved cytokeratin 18 in the serum of breast cancer patients. *Radiology and Oncology*, 45 (29), 116-122.
- Ulukaya, E., 2003. Apoptozis Ders Notları. [http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis\\_ders\\_notu.pdf](http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis_ders_notu.pdf) 16.02.2015.

- Vlachos, S., Tsaroucha, A. K., Konstantoudakis, G., Papachristou, F., Trypsianis, G., Schizas, D., Vaos, G. and Simopoulos, C., 2014. Serum profiles of M30, M65 and interleukin-17 compared with C-reactive protein in patients with mild and severe acute pancreatitis. *Journal of Hepatobiliary Pancreat Sciences*, 21 (12), 911-918.
- Van der Linden, M.P., Knevel R., Huizinga T.W. and van der Helm-van Mil A.H., 2011. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*, 63 (1), 37-42.
- Ziff, M., 1990. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum*, 33 (6), 761-767.
- Wahab, M.A.K.A., Laban, A.E., Hasan, A.A. and Darweesh, A.F., 2016. The clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp) antibodies and insulin resistance (IR) in detection of early and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA). *The Egyptian Heart Journal*, 68 (2), 109-116.
- Xiao†§¶, S., Jodo‡¶?, S., Sung\*\* S., Marshak-Rothstein‡‡, A. and Ju‡§\*\*§§, A. S., 2002. A Novel Signaling Mechanism for Soluble CD95 Ligand. *The Journal of Biological Chemistry*, 277 (52), 50907-50913.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Fatih HACIMUSTAFAOĞLU  
Doğum Tarihi ve Yeri: 1988 / Çaykara  
Medeni Hali: Bekar  
Yabancı Dili: İngilizce  
e-mail: fhacimustafaoglu@gmail.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimleri	Yıl
Lisans	Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	2006-2010
Lise	Gediktaş Lisesi	2001-2004