

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KALPROTEKTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EGZERSİZ
TEDAVİSİNİN ETKİSİ

AYŞE ACAR
1128203153

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Savaş GÜZEL

2015-TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

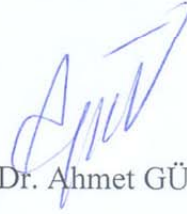
Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde Doç. Dr. Savaş GÜZEL danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

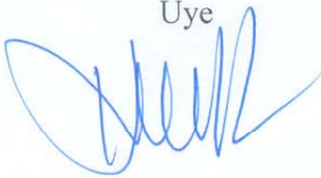
16/06/2015



Prof. Dr. Ahmet GÜREL
Namık Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hakan EKMEKÇİ
İstanbul Üniversitesi

Üye



Doç. Dr. Savaş GÜZEL
Namık Kemal Üniversitesi

Üye



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ayşe ACAR'ın
" Romatoid Artritli hastalarda kalprotektin düzeyinin değerlendirilmesi ve egzersiz
tedavisinin etkisi." Başlıklı tezi Salı günü saat 10:00'da Namık Kemal Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Burhan TURGUT

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet GÜREL'e, yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile bana her konuda yardımcı olan, cesaretimi arttıran danışman hocam Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e, tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteği sağlayan Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ayşe Banu Sarıfakıoğlu'na, Tekirdağ Devlet Hastanesi'nden Uz. Dr. Ceyda Karadağ'a ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren sevgili aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ve minneti bir borç bilirim.

ÖZET

AYŞE ACAR

1128203153

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN ETKİSİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
2015-TEKİRDAĞ**

Romatoid artrit (RA) kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda amacımız RA'da hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçler ile kalprotektin düzeylerinin ilişkisini araştırmaktır. Çalışmaya 28 RA hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. RA'lı hastalarda kalprotektin, NO, CRP, ESH, BKS ve RF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$ sırasıyla). Hastalık aktivitesi artmış RA'lı hastalarda ($DAS-28>5.1$); kalprotektin, CRP, ESH, RF, BKS ve lenfosit sayısı remisyonadaki hastalara göre ($DAS28<2.7$) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$ sırasıyla). RA'lı hasta grubuna uygulanan korelasyon analizinde kalprotektin ile DAS-28, CRP, NO, RF ve BKS arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0.001$, $p<0.005$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$ sırasıyla). RA'lı hastalara uygulanan 8 haftalık düşük yoğunluklu egzersiz tedavisi sonucu kalprotektin, DAS-28, NO, CRP, ESH ve RF düzeylerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$ sırasıyla). Sonuç olarak RA'da hastalık aktivitesi ile kalprotektin düzeyleri ile ve diğer inflamatuvar parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda kalprotektinin egzersiz tedavisinin takibinde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

AYŞE ACAR

1128203153

**CALPROTECTİN LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS TO ASSESS AND ASSOCIATION WITH
EXERCISE TREATMENT
DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY
MASTER'S THESIS
2015-TEKİRDAĞ**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory and autoimmune disease. In our study we aim to research the relation of disease activity in RA and inflammatory determiners, and the levels of calprotectin. 28 patients with RA and 30 healthy controls were included in this study. Calprotektin, NO, CRP, ESR, WBC and RF levels were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$, respectively). In patients with RA whose disease activity has increased ($DAS-28>5.1$), calprotectin, CRP, ESR, RF, WBC and lymphocyte counts are found significantly higher ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$ respectively) than the patients in remission ($DAS28<2.7$). In correlation analysis applied to patient group with RA, there has been determined a positive relation with calprotectin, and DAS-28, CRP, NO, RF and WBC ($p<0.001$, $p<0.005$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$ respectively). In result of the low density exercise treatment applied to patients with RA for 8 weeks, there has been determined a significant decrease in DAS-28, NO, CRP, ESR and RF levels ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$ respectively). As a result, a significant relation is found between RA disease activity and calprotectin levels and other inflammatory parameters. At the same time, it shows that calprotectin can be used as a good identifier in following up exercise treatment.

İÇİNDEKİLER

	Kabul ve Onay	iv
	Teşekkür	v
	Özet	vi
	Türkçe Özet	vi
	Abstract	vii
	İçindekiler	viii
	Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ix
	Şekiller Dizini	xi
	Tablolar Dizini	xii
1.	GİRİŞ	1
1.2.	Genel bilgiler	3
1.2.1.	Romatoid Artrit	3
1.2.1.1.	Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
1.2.1.2.	Etyoloji	4
1.2.1.3.	Patogenez	7
1.2.1.4.	Klinik	10
1.2.1.5.	Romatoid Artrit ve Progresyonu	12
1.2.1.6.	Romatoid Artrit Tanısı	12
1.2.1.7.	Hastalık Seyri ve Prognoz	13
1.2.1.8.	Laboratuvar Bulguları	14
1.2.1.9.	Romatoid Artritte Tedavi	16
1.2.1.10.	Romatoid Artrit ve Egzersiz	16
1.2.2.	Kalprotektin	18
1.2.2.1.	Enzim Aktivitesinin Regülasyonu	20
1.2.2.2.	Kalprotektin Reseptörleri	21
1.2.2.3.	Kalprotektin Lokalizasyonu	22
1.2.2.4.	Kalprotektin Fonksiyonları	22
1.2.2.5.	Kalprotektin ve İnflamasyon	27
1.2.2.6.	Kalprotektin ve Romatoid Artrit İlişkisi	28
1.2.3.	Nitrik Oksit	30
1.2.3.1.	Romatoid Artrit ve Nitrik Oksit	32
2.	GEREÇ ve YÖNTEM	34
2.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler	35
2.2.	Uygulanan Yöntemler	36
2.2.1.	Ölçüm Metodlarının İncelenmesi	36
2.2.1.1.	Nitrik Oksit Ölçümü	36
2.2.1.2.	Kalprotektin Ölçümü	37
2.3.	İstatistiksel Değerlendirme	38
3.	BULGULAR	39
4.	TARTIŞMA	49
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	62
6.	KAYNAKLAR	63
7.	EKLER	78
	EK 1- ETİK KURUL ONAYI	
	EK 2- ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACRSRA	Amerika Koleji Romatizma Alt Komitesi
Anti-CCP	Anti-Siklik Sitrülünlenmiş Protein
CCP	Siklil Sitrülünlenmiş Peptid
cGMP	Siklik Guanilat Monofosfat
CK	Kazein Kinaz
CRP	C-Reaktif Protein
DAMPs	Patojen İlişkili Moleküler Model
DAS-28	Hastalık Aktivite Skoru
DİF	Distal İnterfalangeal
eNOS (NOIII)	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Fe	Demir
GAG	Glikosaminoglisin
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
Hb	Hemoglobin
HCT	Hemotokrit
HIV	Human Immunodeficiency virus
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HLA-DR	İnsan Lökosit Antijeni- DR
HLA-DQ	İnsan Lökosit Antijeni-DQ
HUVEC	İnsan Göbek Damarı Endotel Hücreleri
IgA	İmmünoglobülin A
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IgG	İmmünoglobülin G
IgM	İmmünoglobülin M
IL	İnterlökin
INF- γ	İnterferon Gamma
IŞK	Isı Şok Proteinleri
iNOS (NOII)	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
MAPK	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
M-CSF	Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	Metakarpofalangeal
MMP	Metalloproteinaz
MTF	Metatarsofalangeal
NF- $\kappa\beta$	Nükleer Faktör Kappa-beta
NK	Doğal Katil Hücreler
nNOS (NOSI)	Nöral Nitrik Oksit Sentetaz
NO	Nitrik Oksit

NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSAİİ	Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar
OA	Osteoartrit
PDGF	Trombositten köken alan büyüme faktörü
PGEF2	ProstaglandinF-2
PİF	Proksimal İnterfalangeal
PML	Polimorfonükleer Lökosit
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SD	Standart Sapma
SOAİİ	Steroid dışı yangı önleyici ilaçlar
SOD	Süperoksit Dismutaz
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör-4
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1.1: MHC moleküllerinin genetik lokalizasyonu.....	5
Şekil 1.2:Normal (A) ve romatoid artrit (B) eklemnin morfolojik görünümü.....	8
Şekil 1.3.RA'nın immünopatogenezi	10
Şekil 1.4: Antiparalel heterotetramer S100A8/A9	18
Şekil 1.5: S100 proteinleri evrimi ile ilgili dört ana dala ayrılır.....	19
Şekil 1.6: Endoteliyal hücreler, nöronlar ve makrofajlar üzerinde S100A12'nin önerilen hücre dışı etkisinin şematik gösterimi.....	24
Şekil 3.1: Hasta ve kontrol gruplarına göre kalprotektin düzeyi dağılımı.....	44
Şekil 3.2: Hasta ve kontrol gruplarına göre NO düzeyi dağılımı.....	44
Şekil 3.3: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre kalprotektin düzeyi dağılımı.....	45
Şekil 3.4: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre NO düzeyi dağılımı.....	45
Şekil 3.5: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre DAS-28 düzeyi dağılımı.....	46
Grafik 2.1: NO standart eğrisi.....	36
Grafik 2.2: Kalprotektin ölçüm grafiği.....	37

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1: 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri.....	13
Tablo 1.2: Kötü Prognoz Kriterleri.....	14
Tablo 1.3: Kalprotektin adlandırma, ağırlık, yapı ve fonksiyonu.....	20
Tablo 1.4: S100 proteinleri tarafından enzim faaliyetlerinin düzenlenmesi.....	21
Tablo 1.5: Kalprotektinin ekstraselüler fonksiyonu ve mekanizmaları.....	26
Tablo 1.6: NO sentaz izoformları.....	31
Tablo 2.1: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.....	35
Tablo 3.1: RA (egzersiz öncesi) ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.....	41
Tablo 3.2: RA'lı hastaların egzersiz öncesi ile egzersiz sonrası grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.....	42
Tablo 3.3: RA'lı hastaların hastalık aktivitelerine göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 3.4: Lineer regresyon analizi.....	43
Tablo 3.5: RA grubunda korelasyon analizi.....	47
Tablo 3.6: Kontrol grubunda korelasyon analizi.....	48

1. GİRİŞ-AMAC

Romatoid artrit (RA) kadınlarda 2-3 kat daha fazla olmak üzere dünya popülasyonunun yaklaşık % 1'ini etkilemektedir (Alamanos ve Drosos 2005). Multifaktöriyel bir hastalık olan RA'nın etyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün gibi çok çeşitli faktörler olduğu düşünülmektedir. RA; sinovyal inflamasyon ve hiperplazinin eşlik ettiği, progresif kıkırdak ve kemik destrüksiyonu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. İnflamasyonun seyri sırasında sinovyal dokuda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi birçok sitokin üretilir (Minnock ve diğ. 2003).

RA şüphesi olan hastalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan biyokimyasal parametrenin romatoid faktör (RF) olduğu düşünülebilir. RF, RA için hassas fakat özgül olmayan bir parametredir. Bu nedenle tanısal değeri düşüktür (Aktaş ve diğ. 2004). RA tanısında RF dışında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve kan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin belirlenmesi de yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerdendir. Ancak, bütün bu testlerin RA teşhisinde özgüllük ve hassasiyetleri %100 olmadığı için sürekli olarak yeni parametrelerin araştırılması devam etmektedir.

Kalprotektin inflamasyon bölgesinde, endotel ve monosit etkileşimi sırasında yüksek oranda serbestleşen çinko bağlayıcı bir biyobelirteçtir. Nötrofil sitozolünde ki proteinlerin yaklaşık %60'ını oluşturan sitozolik bir proteindir (Sattar ve diğ. 2003). RA gibi proinflamatuvar hastalıklarda doğrudan hasarlı bölgede salgılandığı için hasarı gösteren major bir proteindir. Kalprotektinin aynı zamanda iNOS enzimini uyararak NO sentezini arttırması, proinflamatuvar süreçte NO'nun da etkili olduğunu göstermektedir (Nakamura ve diğ. 2000). NO interferon- γ (INF- γ), TNF- α , IL-1 ve IL-2 gibi biyobelirteçler ile indüklenir, aynı zamanda immün cevabı uyararak TNF- α , IL-6,8,18 ve IL-1 β gibi sitokinlerin üretimini indükleyerek, inflamatuvar mediatörlerin düzenleyicisi olarak davranır (Malemund 2011). Bu nedenle kalprotektin ve NO'nun RA'daki inflamasyon sürecinde birlikte etkili olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda farmakolojik tedavilerde ortaya çıkan gelişmelere rağmen hala romatizmal hastalıklara bağlı gelişen fonksiyonel kayıpların ve bunun sonucunda

gelişen yaşam kalitesinde bozulma ve işgücü kaybının önüne geçilememektedir. Hastaların fonksiyonel durumlarını koruyabilmeleri için ilaç tedavisi ile birlikte fiziksel aktivite ve egzersiz yapmaları da önerilmektedir (Stewart ve diğ. 2007, Gualano ve diğ. 2011). Romatizmal hastalıklarda egzersizin amaçları eklem hareket açıklığını korumak, fleksibilitiyi sağlamak, kas kuvvetini korumak ve arttırmak; dayanıklılığı ve aerobik kapasiteyi arttırmaktır. Egzersiz tedavisine başlamadan önce hasta, hastalık aktivite parametreleri önerilen ölçeklerle değerlendirilmeli ve düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Ancak bu amaçla kullanılan parametrelerin etkinliği sınırlıdır.

Bu çalışmada, RA hastalarının prognozunu ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan ESH, RF ve CRP değerlerinin yanı sıra hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yeni bir ölçüt olabileceği belirtilen kalprotektin düzeylerinin belirlenmesi ve hastalıkla ve birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlandı. Diğer taraftan NO düzeylerinin de belirlenmesi ve kalprotektin ile arasında bir korelasyon olup olmadığının ortaya konulması hedeflendi. Egzersiz tedavisinin etkinliğinin izlenmesinde kalprotektinin rolünün araştırılması amaçlandı.

1.2. GENEL BİLGİLER

1.2.1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), birçok eklemi aynı anda tutabilen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, sistemik iltihabi bir otoimmün hastalıktır (Weinblatt 1999, Hamuryudan 2003, Ruiz-Esquide ve Sanmarti2012).RA simetrik eklemlerde (Çimen ve diğ. 2001)eklemlerin iç yüzünü döşeyen "sinovyum" dokusunun iltihabı ile başlar, daha sonrakırdak, kemik, tendon ve bağlarda harabiyetlere neden olur (Fleming ve diğ. 1976, Adam ve diğ. 2005). Sinovyal inflamasyon zamanla kırıkardak harabiyetine ve kemik erozyonlarına neden olarak kalıcı eklem deformitelerine yol açabilir (Akdoğan ve diğ.1998). Eklemler dışında iç organları da etkileyebilir. Genelde birden fazla eklemi tutar ve uzun sürelidir fakat ataklar arasında uzun süreli sessiz dönemler de görülebilir. Klinik seyri, hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulmaları görülürken, bazı hastalarda ise tedavi ne kadar yoğun olursa olsun kısa sürede sakatlıklar ve önemli organ hasarları gelişebilmektedir (Hamuryudan 2012).RA, hasta bireylerin %20-30'unda sebep olduğu kalıcı eklem deformiteleri ve sakatlık ile yaşam kalitesinde düşüslere neden olmaktadır (Adamve diğ. 2005).

1.2.1.1.TARİHÇE ve EPİDEMİYOLOJİ

RA ismi ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Garrodtarafından verilmiştir. 1907 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod, Osteoartrit ile RA arasındaki ayırımı yapmış ve1940 yılında *Waalder*, 1948 yılında ise*Rose* ve arkadaşları Romatoid Faktörü (RF) bulmuştur. Böylece RA'da otoimmün mekanizmaların rolü olduğu anlaşılmıştır (Symmons2002).

Dünya genelinde görülen ve en sık rastlanan kronik seyirli inflamatuvar artritir (Hamuryudan 2007). Toplumda görülme sıklığı %0,5-1 oranındadır. Genel olarak Asya ve Afrika ülkelerinde rastlanmıştır, Birleşik devletler ve Avrupa'da daha az sayıdadır. RA indeksinin Avrupa'da kuzeyden güney ülkelere doğru gidildikçe azaldığı düşünölmektedir. Gelişmiş ülkelere ise prevalans %0,5-1 civarındadır (Alamanos ve Drosos2005). Yaşla birlikte artan hastalık prevalansı, ülkemizde %0,5 bulunmuştur (Akar ve diğ.2004).

En sık 20-50 yaşlar arasındaki bireylerde rastlanmıştır fakat herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir (Minnock ve diğ. 2003). Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür(Alamanosve Drosos2005).

RA; ciddi fonksiyonel sonuçları, sosyal etkisi ve yüksek prevalans nedeni ile dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Doğru tedavi eklem hasarının ilerlemesini önler ve hastalarda işlevselliği artırarak, yaşam kalitesini iyileştirme şansını artırır.

1.2.1.2. ETYOLOJİSİ

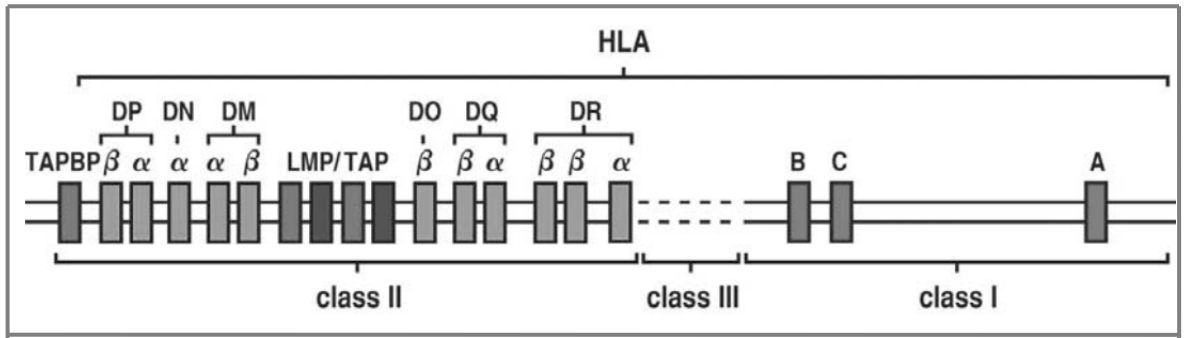
RA etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir fakat genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Genetik yatkınlık

RA gelişiminde %50-60 oranında genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir (Silman ve Pearson 2002).Hastalık aynı aile içinde birden çok kişide görülmektedir ve tek yumurta ikizleri arasında görülme sıklığı %15–20 oranında daha fazladır. Buoran monozigot ikizleride, dizigot ikizlere göre 4 katlık fazla bir artışı ifade eder (Macgregor ve diğ. 2000,Silman ve Pearson 2002,Hamuryudan2007).Fakat tek yumurta ikizlerinde iki bireyinde %50'den daha az bir oran ile hasta olma olasılığı, RA etiyolojisinde etkili olan genetik faktörler dışında başka faktörlerinde varlığını düşündürmektedir (Silman ve Pearson 2002).

HLA ve Romatoid artrit ilişkisi

İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) ilk olarak lökositlerde tespit edilmiştir, daha sonra vücuttaki bütün hücrelerin yüzeyinde bulunduğu anlaşılmış veMajor Histokompatibilite Kompleksi(MHC) olarak isimlendirilmiştir. Ancak bu isimlendirme genel bir ad olarak kullanılmaktadır. İnsan için kullanılan terimi HLA'dır. MHC molekülleri insanda 6. kromozomda kodlanmaktadır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1: MHC moleküllerinin genetik lokalizasyonu: sağda sınıf 1(HLA A, B, C)solda ise MHC sınıf 2 (HLA DR, DQ, DP) gösterilmektedir (Peter 2000).

MHC molekülleri antijen sunan moleküllerdir ve iki sınıfta toplanırlar:

MHC sınıf 1: Tüm vücut hücrelerinde bulunur ve natural killer (NK) hücrelerine verdikleri inhibitör yanıt nedeniyle yabancı hücre olarak tanınmaları engellenir. Hücrenin virüs infeksiyonu veya malign transformasyonsonucunda antijenik yapısında değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, NK hücrelerinin algıladığı inhibitör sinyali kapatır ve böylece immün sistem tarafından yabancı olarak algılanarak yok edilirler. HLA A, B, C olmak üzere üç tipi vardır.

MHC sınıf 2: Makrofaj ve türevi dentritik hücre gibi fagositik hücrelerin yüzeylerinde bulunurlar ve fagosit edilen yabancı moleküllerin CD4⁺T lenfositlerine karşı sunulmasında görevlidirler. HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç tiptir. HLA DR çeşitlerinden olan HLA DR4 ve HLA DR1, romatoid artrit yatkınlığı ile bilinen genlerdir (Nepom ve diğ. 1989, Weyand ve diğ. 1992, Thomson ve diğ. 1999). RA'da HLA kompleksi dışında genetik yatkınlığakatkıda bulunan bazı genlerde mevcuttur. Bunlar T hücrelerinde antijen reseptörününekspresyonunu ve immunoglobulin (Ig) zincirlerini kontrol eden genlerdir (Crisswell ve Saag 2006).

İmmünoglobulinler

RAhümorale ve hücreli immün sistem ile ilişkilidir. Örneğin, Ig kappa genotipi, RA'da riski ifade eder. İmmünogenetik belirteç olarak kabul edilememesine rağmen, Ig'in eksik galaktozilasyonu, RA gibi otoimmün hastalıklarda bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Tsuchiya ve diğ. 19994).

Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

RA'nın erkeklere göre kadınlarda daha yüksek orandagörülmesi, özellikle çocuk doğurma yaşı ve gebelik sırasında gelişen hastalıklar ile RA'da hormonal rolün varlığı tanımlanmıştır (Nelson ve diğ. 2014). RA semptomlarında hamilelik öncesi ve sonrası dönemde değişiklikler görülmüştür. Hamilelik sırasında belirgin remisyona gözlenirken, hamilelik sonrasında hastalığın alevlendiği görülmüştür (Ergin 2000). Bu değişikliklere seks hormonlarının immün sistem üzerindeki etkileri neden olmaktadır. Östrojen ve progesteronun antiinflamatuar koruyucu etki oluşturduğu bilinmektedir. Bu etkinin sebebi olarak periferde T hücreleri ve makrofajların sayılarını azaltması gösterilmektedir (Crisswell ve Saag 2006, Ruiz-Esquide ve Sanmarti 2012).

Enfeksiyon ajanlar

RA'da enfeksiyona neden olan ajanlar arasında Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberculosis, E.Coli, Epstein-Barr Virüs, Retrovirüs, Parvovirüs B-19, spiroketler (Lyme artriti) gösterilmektedir (Kouri ve diğ. 1990, Symons ve diğ. 1997, Albert 2000).

Özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde, mikroorganizmaların konağa girişi ile yeni antijenlerin oluşması veya mikroorganizmaların oluşturduğu Thücre reaktivitesindeki değişikliklerin RA başlangıcında etkili olduğu düşünülmektedir (Firestein 2006).

Isı Şok Proteinleri (İŞP)

60-90 kDa ağırlığındaki aminoasit zincirlerinden oluşan bu proteinler strese cevap olarak sentezlenirler. Proteinlerin hücre içi translokasyonlarını kolaylaştırmak, hücreyi bakteri, ısı ve oksijen radikallerinden koruma gibi görevleri vardır.

Diğer Faktörler

Sigara kullanımının doza bağımlı olarak RA şiddetini arttırdığı ve dolayısıyla hastalık prognozunu kötüleştirdiği bildirilmiştir (Bendixen ve Frisch 2003, Alamanos ve Drosos 2005). Yüksek dozlarda kahve tüketiminin (günde on bardaktan fazla) RA için risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Düşük seviyelerdeki D-vitaminin hastalık ve

sakatlık faaliyetlerinin ilerlemesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Ruiz-Esquide ve Sanmarti 2012). Omega-3 içerikli besinlerin RA'ya karşı koruyucu bir etki sağladığı ileri sürülmektedir (Garcia-Arias ve diğ.2007).

1.2.1.3. PATOGENEZ

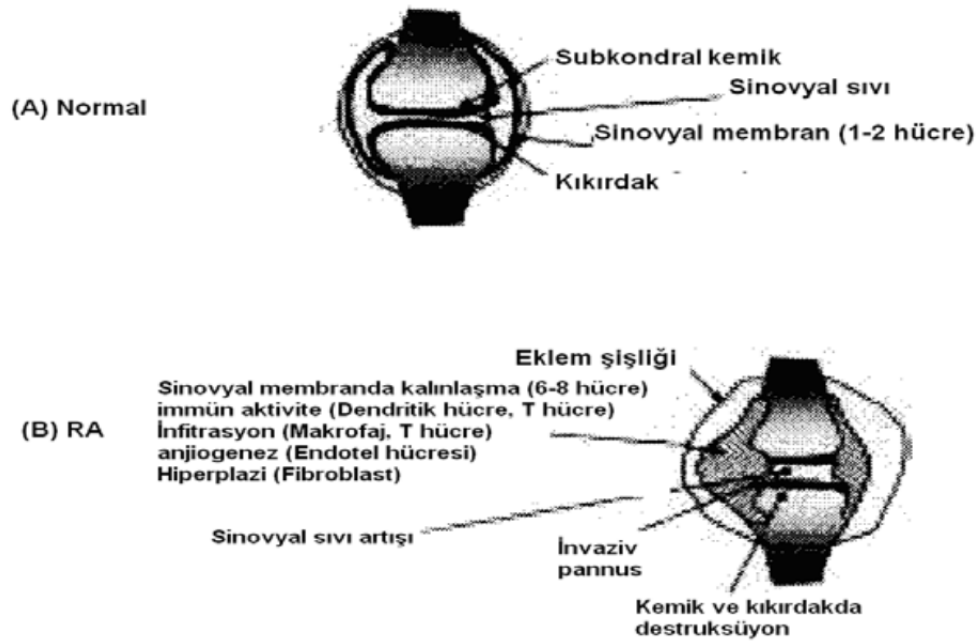
Morfoloji

Periferik eklemlerde kronik, simetrik ve eroziv sinovit varlığı ile birlikte genelde simetrik eklem bulgularına sahiptir. Fakat bazı hastalarda asimetrik başlayıp simetrik ilerleyebilir. Bu farklılığın gece hareketsiz kalmaya bağlı olarak interstisyel alandaki ödem sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Kas hareketlerinin başlaması ile birlikte bu ödem sıvısının lenfatiklere drene edilerek tutukluk giderilmektedir (Fleming ve diğ. 1976). RA'da primer inflamasyon bölgesi sinoviyumdur (Paleolog ve Miotla1999) (Şekil 1.2A).

Tutulan eklemlerde histolojik olarak sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu vardır. Sinoviyumda makrofajlar, CD4⁺T lenfositleri ve plazma hücrelerinden meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenir. Sinovyal yüzeyde ve eklem aralığında nötrofiller ve fibrin kümelenmeleri, kemik erozyonuna yol açan artmış osteoklast aktivitesi ile belirgin olan kronik sinovit gözlenir (Brothersve Hadler 1983).

Sinoviyum mikrofibriller ve proteoglikan agregatları içeren matriksten meydana gelmiştir. Kıkırdak ve sinoviyum arasındaki hiposelüler sıvı, eklemi beslemede ve kayganlık sağlamada görevlidir. Ancak RA oluşumu sırasında sinoviyum, aktiflenmiş CD4⁺T lenfositleri ve makrofajlar (Kinne ve diğ. 2000) gibi lenfohematopoetik orijinli hücrelerle infiltre olur (Şekil 1.2B).Bu infiltrasyon dolaşımdan gelen hücrelerdeki artış ve sinoviyumdaki hücre retansiyonunun bir göstergesidir. Sinovyal sıvı polimorfonükleer lökositler ile dolar ve hacim artışı olur. Bu durum eklemde şişlik ve ağrıya sebep olur. Sonuçta; sinovyal hücrelerde aşırı hiperplazi görülür (özellikle tip B sinovyositlerede). Sinoviyum hücre kalınlığı 1-2'den, 6-8'e kadar kalınlaşarak "pannus" adında ki infiltre hipervasküler granülasyon dokusunu oluşturur (Paleolog ve Miotla 1999). RA pannusunun kıkırdak ve kemik yüzlerinde lokal olarak invaziv eğilim göstermesi, diğer inflamatuvar artritlerden ayırt edici özelliğidir (Jackson ve Schriber 2003). Klasik pannus görünümü; iltihabi

hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, proliferе döşeyici sinoviyal hücre karışımından oluşmuştur. RA'nın ilerlemesiyle birlikte periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve ilk olarak eklemlerin fusiform şişmesine neden olur. Daha ileriki dönemlerde ise pannus, komşu eklem kıkırdığını erozyona uğratarak tahrip eder ve sonuçta eklem mesafesini dolduran pannus eklemde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrosiz ve ankiloza neden olur (O'Dell ve diğ. 2011, Hamuryudan 2012).



Şekil 1.2. Normal (A) ve romatoid artrit (B) ekleminin morfolojik görünümü (Paleolog ve Miotla 1998/1999).

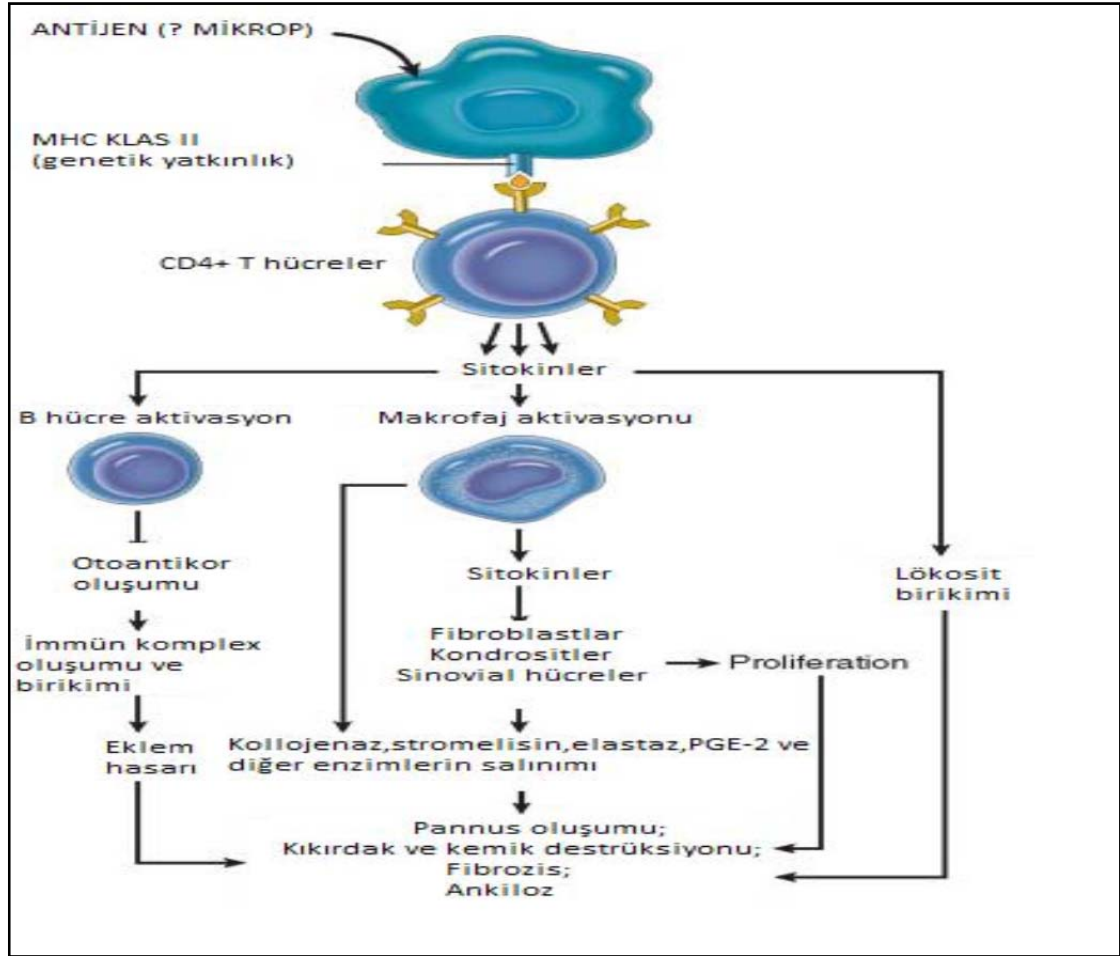
İmmünpatogenez

RA sinovyumunda lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan sitokinler mevcuttur. T lenfositlerden salınan sitokinler, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ), IL-2, 6, 10, 13, 17, CD-154 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF). Aktive myeloid hücrelerden salınan sitokinler, TNF- α , IL-1, 6, 10, 12, GM-CSF, IGF. Fibroblast ve endotel hücrelerinde üretilip salınansitokinler; VEGF, IL-1, 6, 8, 15, 16, 18ve GM-CSF'dir. Bu sitokinlerin

lokalüretimi, RA'da patolojik ve klinik bulgulara neden olmaktadır (Minnock ve diğ. 2003).

Başlangıçtaki orjinal uyaran bilinmese de inflamatuvar sürecin CD4⁺T lenfosit hücre aktivasyonu ile meydana geldiği bilinmektedir (Kinne ve diğ. 2000). Bu konuda çeşitli kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar: Sinoviyumda fazla miktardaki CD4⁺T lenfositlerinin saptanması, RA hastaların kan ve sinoviyumlarında CD4⁺T lenfositlerden salınan IL-2 reseptörlerinin artışı, periferik lenfoprez veya siklosporin gibi T lenfosit sayısını azaltan uygulamalardan sonra RA klinik seyrinin hafiflemesi, antijen sunmada rol alan HLA-DR veya HLA-DQ moleküllerinin RA ile ilişkisi CD4⁺T lenfositlerinin inflamasyonda bir rolü olduğunu kanıtlamaktadır (Nepom ve diğ. 1989).

Aktive olan CD4⁺T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücrelerini uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive makrofajlardan inflamatuvar hücrelerin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve kemotaksisi için gerekli olan IL-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçler salgılanır (Sack ve diğ. 1993). Aktive olan lenfositler plazma hücrelerine dönüşür ve RF gibi antikorları salgılayarak doku ve eklem hasarına neden olan immün komplekslerin oluşmasını sağlarlar (Brennan 1994). Ayrıca aktiflenmiş makrofajlardan salınan sitokinler; fibroblast, kondrosit ve sinoviyal hücrelerini etkileyerek pannus oluşumunda etkili olan kollajenaz, elastaz, stromelizin ve prostaglandin F-2 (PGEF2) salınmasına neden olur. Aktive endotel hücrelerinin eksprese ettiği adezyon molekülleri iltihabi hücrelerin bölgeye toplanmasını artırır. RF ve benzeri Ig'lerin kompleman sistemini uyararak inflamasyon alevlenir. Sonuçta pannus oluşumu görülür ve ardından kırık ile kemik tahribatı ile ankiloz oluşur (O'Dell 2011) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. RA immünotogenezini (Kumar 2010).

1.2.1.4. KLİNİK

Genel Belirti ve Bulgular

RA'nın genel klinik belirtilerinde bazen hafif bazen de ağır seyreden ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar görülür.

Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular

En sık tutulan eklemlerproksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF) ve el bileğidir. RA'lı hastaların % 70-90'ında bu eklemlerde ağrı, şişlik ve duyarlılık gözlenmektedir. Diz, dirsek ve metatarsfalangeal (MTF) eklemleri % 60 oranında tutulurken kalça, omuz, ayak bilekleri daha az oranda tutulmaktadır. Omuz tutulumunda, ağrı nedeniyle eklem hareketleri azaldığından donuk omuz (frozen

shoulder) sendromu gelişebilir (Kelley ve diğ. 1997). Kalçadaki kırkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler. Parmak ve el bileklerinde RA tutulumları karakteristiktir (O'Dell ve diğ. 2011). Temporomandibular eklem tutulumu gelişebilir ve olguların %30'unda krikoaritenoid eklemler tutulabilmektedir. Eklem tutulumlarının şiddeti hastadan hastaya değişiklik gösterir, fakat genellikle eklem destrüksiyonu, deformitesi ve sakatlık ile sonlanır. Yapısal hasar genelde hastalığın ilk yıllarında başlar ve eklem immobilizasyonu, kas spazmı, ligament laksitesi ve tendon fasiyalarında bozulma gibi değişik mekanizmalarla eklem deformiteleri gelişir (Ragan ve Farrington 1999, Hochberg ve diğ. 2003).

Eklem dışı bulgular

- ❖ Özellikle romatoid nodüller şeklinde olan deri belirtileri (Mellbye ve diğ. 1991, Hamuryudan 2003, Bartlett 2007),
- ❖ Metotreksat, leflunomide ve non steroid gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen karaciğer patolojileri (Davis ve diğ. 1977, Voulgari ve diğ. 1999),
- ❖ Akciğer ve böbrek tutulumu (Walker ve Wright 1968, Bartlett 2007),
- ❖ Eklemlerin az kullanılmasına bağlı olarak gelişen kas atrofileri ve eklem tutulumu (Hamuryudan 2003),
- ❖ Morbidite ve mortalitenin arttığı kalp tutulumu (Snaith 2004, Bartlett 2007),
- ❖ Anemi (Davis ve diğ. 1977, Voulgari ve diğ. 1999, Hochberg ve diğ. 2003), nötrofili, trombosit ve lökosit miktarının artışı ile görülen hematolojik komplikasyonlar,
- ❖ Vaskülit (Hochberg ve diğ. 2003, Bartlett 2007),
- ❖ Nöral tutulum (Çurkovic ve diğ. 1996, Turesson ve diğ. 2003).

1.2.1.5. ROMATOİD ARTRİT PROGRESYONU

RA hastalık aktivitesine göre erken üç grupta incelenir.

Erken Hastalık: Yüksek kemik erozyon oluşum hızının olduğu, eklem harabiyetinin henüz gelişmediği ve yoğun inflamasyon içeren sınıftır. Radyolojik olarak kemik ve kırıldak yıkımına rastlanmadığı için tedaviye bu evrede başlanması progresyonaçısından önemlidir. Hastaların bir kısmı remisyona girerek bu evrede kalabilir. Evrede yüksek RF titreleri, riskli HLA alelleri, kontrol edilemeyen inatçı poliartrit ve eklem dışı bulgularının varlığı kötü prognozu işaret etmektedir.

İlerleyici Hastalık: Yoğun tedaviye rağmen bu evrede hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ve radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları saptanmıştır ve sonuçta kaçınılmaz bir sakatlık tablosu gelişir.

Geç Hastalık: Eklem hasarlarının olduğu ve bazı komplikasyonların görüldüğü evredir. Hasar oranı hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile orantılıdır (Ergin 2000).

2.1.6. ROMATOİD ARTRİT TANISI

Hastalığın başlangıç semptomlarının spesifik olmaması nedeniyle, RA başlangıcından hastalık tanısı koyana kadar yaklaşık dokuz aylık bir gecikme süresi görülür (Weyand ve diğ. 1992). Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) ve Avrupa Romatoloji Ligi (EULAR) 2010 yılında RA tanısı koyabilme amacıyla ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini getirmiştir (Tablo 1.1). Tanı koyabilmek için hasta tanı kriterlerinden en az 4 tanesi hasta taşınmalıdır ve bu ilk 4 kriter en az 6 hafta devam etmelidir. Bu kriterler %90 oranında sensitivite, % 89 oranında spesifite sağlayabilmektedir (Bendixen ve Frisch 2003).

Tablo 1.1: 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Tanı Kriterleri (Matthias ve diğ. 2011).

1. En azından bir tane klinik olarak tespit edilmiş sinovit (şişme)	
2. Sinivitle daha iyi açıklanamayan bir hastalık olmaması (RA için tanıkriterleri A-D ye kadar test edildiğinde, A skoru ≥ 6 ise hastanın RA açısından tanımlanması gerekecektir)	
A. Eklem tutulumu	
1 Büyük eklem	0
2- 10 tane büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olmadan veya olarak)	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olmadan veya ek olarak)	3
10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklem olmalı)	5
B. Seroloji (en azından bir tanesi tanı için gereklidir)	
Negatif RF	0
Düşük Pozitif RF veya Düşük Pozitif anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP) (ACPA)	2
Yüksek Pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	3
C.Akut Faz Reaktantları (en azından bir tanesi tanı için gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Yüksek CRP veya Yüksek ESH	1
D. Semptomların Süresi	
6 hafta >	0
6 hafta <	1

(A skoru ≥ 6 ise hastanın RA açısından sınıflanması gerekecektir) Sadece eklem ağrısı olan ve sağlıklı bireylere uygulanmamalıdır.

1.2.1.7.HASTALIK SEYRİ ve PROGNOZ

RA seyri hastalar arasında değişiklik gösterir. Hastalığın ilk yıllarında %25 oranında remisyon gözlenir. %45'inde kronikleşen deformite gelişir, %20'sinde hafif sekel bırakan bir düzelme görülürken, %10'unda ise tam bir sakatlık tablosu gelişir. Sonuçta %70-80 oranında sakatlık bildirilmiştir (Akar ve diğ. 2004,O'Dell 2011, Hamuryudanve diğ. 2012) (Tablo 1.2).

Tablo 1.2: Kötü Prognoz Kriterleri (Curkovic ve diğ. 1996, Kelley ve diğ. 1997, Symmons 2002, Welsing ve diğ. 2005).

1. Kadın cinsiyet
2. İleri yaş
3. Çok sayıda eklem tutulumu
4. Büyük eklem tutulumu
5. Genel semptomların bulunması
6. Ekstraartiküler tutulum varlığı
7. HLA-DR4, HLA-DRβ1 pozitifliği
8. Görüntüleme yöntemlerinde hasarlı bulguların erken ortaya çıkması
9. RF, Anti-CCP'nin yüksek titrelerde olması
10. Akut faz reaktanlarının (CRP, ESH) devamlı yüksek seyretmesi
11. Romatoid nodül
12. Düzenli tedavi alamayan hastalar
13. Düzenli tedavi aldığı halde düzelme görülmeyen, tedaviye dirençli olan hastalar.

1.2.1.8. LABORATUVAR BULGULARI

RA'da tanı koymave hastalık seyrini değerlendirmede çeşitli laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır (Silman ve diğ. 2002). RA'da tanı koymada kullanılan tek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ancak tanıkesinliğini arttırmada çeşitli testler geliştirilmiştir. Amerika Koleji Romatizma Alt Komitesi (ACRSRA)'nin önerdiği testler:

Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla CRP, ESH, fibrinojen, serum amiloid protein ve haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının hastalık aktivitesi ile orantılı olacak şekilde yükselmesi beklenir. Fakat bu değerler RA'ya spesifik değildir. Akut faz reaktanlarının devamlı yüksek seviyelerde kalması eklem hasarı ve morbidite açısından kötü prognoz varlığını gösterir (O'Dell2011, Hamuryudan ve diğ. 2012).

- ❖ **CRP:** Genelde 7mg/L üzerindeki seviyesi ile eklem yıkımının radyolojik ilerlemesinde rolü olan bu belirteç, RA'nın inflamatuvar aktivitesini yansıtır ve hastalık takibinde değerlidir.

- ❖ **Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH);** Hastalık aktivitesi ile ilgili doğru orantılı bir şekilde yükselir. Genellikle 30 mm/saati aşmamaktadır ve hastalık takibinde kullanılabilir (Rindfleisch ve Muller 2005). Tedavi yanıtında iyi bir göstergedir (O'Dell2011, Hamuryudan ve diğ. 2012).
- ❖ **RF:** RA hastalarının %70-80'inde pozitiftir. Bu nedenle hastalığa özgü değildir, tarama testi olarak kullanılmaz. Yüksek RF titresi ile erozyon puanları arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. RF yüksek oranda olduğunda hastalık daha ağır seyretmekte, eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir (Hamuryudanve diğ. 2012).

Hematolojik bulgular:

Hemoglobilin (Hb) ve Hemotokrit (HCT) sonucuna göre RA'lı hastalarda Hb konsantrasyonu ortalama 10 g/dLdir ve hastaların çoğunda anemi görülür. Beyaz küre sayısında nadir bir artış gözlenirken, trombositlerve gamaglobulinler genelde artmaktadır. Serum albumin düzeyleri ise düşüktür (Rindfleisch ve Muller 2005).

Seroloji

Siklik sitrölinli peptid (Anti-CCP) RA'lı hastaların yaklaşık %70'inde pozitiftir. Tek başına spesifitesi %93- 98'dir, RF ile birlikte olduğunda ise %98'in üzerine çıkar. Ancak tanı koymak için sensitivite ve spesifiteden daha çok hastanın klinik belirtileri ön planda tutulur. Anti-CCP'de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve erozyon gidişi ile bağlantılıdır (O'Dell 2011, Hamuryudan ve diğ. 2012).

Sinovyal Sıvı

Açık sarı, hafif bulanık ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı 5000-10000/mm³ arasında değişir. Müsin pıhtısı bozuktur vesinovyal sıvıda artan sitokin seviyeleri bulunmaktadır (Arnett ve diğ.1988, Hamuryudan ve diğ. 2012).

1.2.1.9. ROMATOİD ARTRİTTE TEDAVİ

RA'da eklem hasarı erken dönemde başlar ve oluşan hasar geri döndürülemez. Hastalığın erken dönemlerinde tedaviye daha iyi yanıt alınır. Yoğun bir tedavi ile hastalığın erken dönemlerinde remisyona sağlanabilir. RA'da kullanılan tedavi yöntemleri; hasta ve ailesinin eğitimi, iş birliği ve motivasyon, psikolojik destek, diyet, destekleyici tedaviler, istirahat ve egzersiz (Brooks 1991, Vane 1996, O'Dell ve diğ. 2011, Hamuryudan ve diğ.2012), ilaç tedavisi; analjezik, Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar(NSAİİ), steroid dışı yangı önleyici ilaçlar (SOAİİ), kortikosteroidler ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH), temel tedavi (uzun etkili ilaçlar; altın tuzları, antimalaryal, penisilamin, salazoprin, tioller), immünomodülatör ilaçlar (immünoşüpresif ve immünoştimülan ilaçlar) ve biyolojik ajanlar, fizik tedavi ve rehabilitasyon, cerrahi yöntemler şeklinde özetlenmiştir (Brooks 1991, Vane 1996, O'Dell2011).

2.1.10.ROMATOİD ARTRİT VE EGZERSİZ

Artriti olan bireylerde eklem hareket açıklığında kısıtlılık, kas kuvveti ve dayanıklılığında azalma, yürüyüş ve postür değişiklikleri, işlevsel kısıtlılıklar ve genel kondisyon kaybı sıklıkla görülür. Düzenli fiziksel aktivite ve uygun egzersiz bu kayıplarda gelişmelere yol açar; ağrıyı yorgunluğu ve depresyonu azaltır.

Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir ya da birden fazla bileşenini muhafaza etmek veya geliştirmek için tasarlanmış planlı, yapılandırılmış ve yenilenen vücut hareketlerini içerir.Tedavi edici egzersiz sıklıkla işlevsel yetersizliğe (ağrı, denge, yorgunluk, kuvvet, eklem hareket açıklığı/esneklik) yönelik olarak veya fiziksel faaliyetlere katılımı (günlük yaşam aktiviteleri, iş, gezi, boş zaman aktiviteleri) sürdürebilme veya geliştirebilme amacıyla önerilir. Egzersiz; işlevsel kaybı, sakatlığı ve olası kondisyon kaybını azaltan temel bir öğedir.

RA belirtileri; eklemlerde ağrı, setlik, yapısal eklem hasarı, kemik erozyonu ve kas zayıflığı şeklindedir. Bunun sonucu olarak günlük fiziksel aktivite de ve yaşam kalitesinde azalma olur (Metsios 2008).Son yıllarda egzersiz tedavileri giderek aerobik kapasite ve kas gücünü arttırmak, yaşam kalitesi ve fonksiyonel

yeteneği geliştirmeye yönelik olmuştur. RA hastalarında yapılan düzenli egzersiz ağry hafifletir, kas gücünü arttırır ve aerobik fitnessi geliştirebilir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, RA hastalarında kas gücü ve yaşam kalitesini arttırmak için fiziksel egzersizi destekler (Balsamo 2014). Őimdiye kadar RA ve fiziksel aktivite üzerine yapılan çalışmaların çoğunda hastalık sonuçlarının iyileştirilmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. RA hastalarına uygulanan fiziksel egzersizin amacı, hasta bireyin yaşam kalitesini, kas gücünü ve fonksiyonel yeteneğini arttırmaya yöneliktir. Bu amaçlar ışığında, hastalara uzman kontrolünde egzersiz programı uygulanması önerilir (Scarvell ve Elkins 2011, Theodora ve diğ. 2011).

Dinamik egzersiz programları yeterli yoğunluk ve yeterli sürede olanlardır. Aerobik kapasite veya kas gücü ya da her ikisinde de iyileşmeyi sağlamak için sıktır. Dinamik egzersiz alışmaları, RA hastalarında etkinlik ve güvenirliğinin gösterilmesi ve uygun dozların belirlenmesiyle, son 30 yılda non-farmakolojik tedavi araştırmalarında odak noktası haline gelmiştir. Orta hastalık aktivitesi ve sınırlı eklem erozyonuna sahip olan RA hastaları, dinamik g eğitimi ve aerobik kapasite dahil olmak üzere kısa vadeli egzersizlerden yararlanabilir. 1998’de Van den Ende ve arkadaşları tarafından yapılan Cochrane derlemesinde, RA hastalarında, aerobik kapasite, kas gücü ve eklem hareketliliği üzerine dinamik egzersizin yararlı etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Derlemeye dahil edilen egzersiz programları en az 6 hafta süreli olmuştur (Iversen ve Brandenstein 2015).

Yapılan bir çalışmada 71 RA hastasının %84’ ilk müdahalede düşük yoğunlukta olmak üzere 18 aylık egzersiz programına alınmış ve kas gücü üzerinde olumlu etkiler rapor edilmiştir. Müdahale sonrası yaşam kalitesi ölçülmüş ve kontrol programı ile karşılaştırıldığında günlük fonksiyon işleyişi açısından daha etkili olduğu bildirilmiştir. 30 RA hastasını içeren 8 haftalık denetimli egzersiz programının, 1 saat boyunca haftada 3 kez yapılan benzer ev içi programdan aerobik kapasite bakımından daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Theodora ve diğ. 2011).

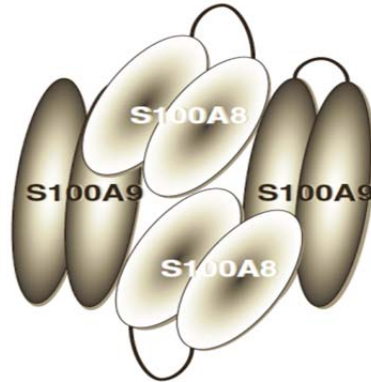
Altı çalışmayı içeren Cochrane incelemesinde, düzenli ve uygun dinamik egzersiz programının ağry, katılığı, eklem hareketliliğini, kuvveti ve aerobik

kapasiteyi, ağrıda artışa sebep vermeden ve hastalığın aktivasyonunu tetiklemeden iyileştirdiği gösterilmiştir (Snaith 2004, Bartlett 2007).

Kısa vadeli aerobik kapasite ve kasgücü eğitimi için yapılan çalışmaların istatistiksel sonuçlarında fonksiyonel yetenek üzerinde egzersizin pozitif etkileri olduğu anlamlı sonuçlarla gösterilmiştir. RA hastalarının radyolojik belirtilerini ve hastalık nedenli oluşan sakatlığı kötüleştirmede, eklem hasarı, hastalık aktivitesi ve ağrı üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı, egzersiz sonucunda RA hastalarının yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenlerle genel olarak bu çalışma bulgularına göre RA hastalarında egzersiz tedavisinin daha sık önerilmesi desteklenmektedir (Scarvell ve Elkins 2011).

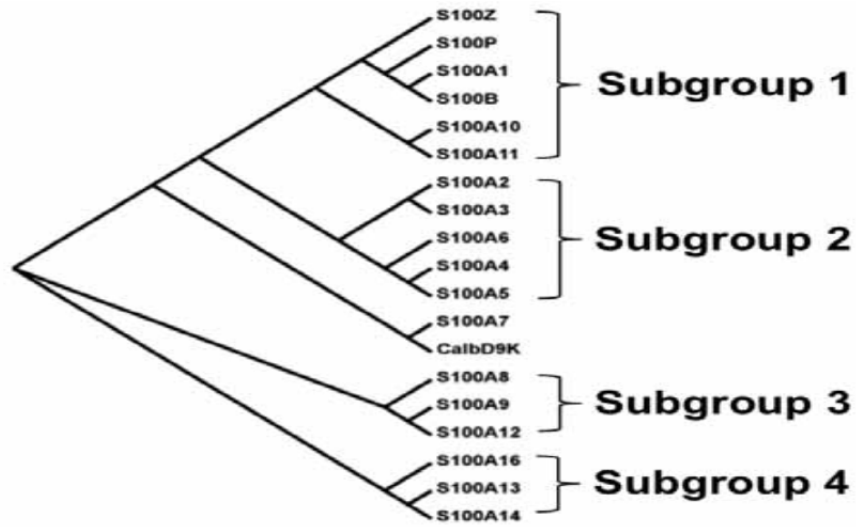
1.2.2. KALPROTEKTİN

Fagerhol ve arkadaşları tarafından 1979 yılında keşfedilmiş ve ilk olarak, nötrofil sitoplazmasında bol bulunan bir protein olarak adlandırılmıştır. 1980 yılında ise (Fagerhol 1980) proteinin kinetiği araştırılarak L1 protein adını almıştır (Martina 2014). Daha sonra antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri saptanmış, John ve arkadaşları tarafından hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilerek kalprotektin adını almıştır (Steinbakk ve diğ. 1990). Literatürde; ‘‘S100A8 ve S100A9 kompleksi, 27E10 antijen, makrofaj inhibitör faktör ilişkili protein, myeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP8/14), kalgranulin A/B ’’ gibi farklı isimlerle tanımlanır. S100A8 ve S100A9, homodimer şeklinde bulunmasına rağmen anti-paralel heterotetramer S100A8/A9 kompleksi şeklinde de bulunabilir, bu durumda kalprotektin adını alır (Martina ve diğ. 2014) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4: Antiparalel heterotetramer S100A8/A9 (Martina ve diğ. 2014) .

S100 protein ailesinin ilk elemanları % 100 amonyum sülfat çözeltisi içinde çözünür olduğu için S100 proteini terimi kullanılmaktadır (Moore 1965). S100 protein ailesinin sadece omurgalılarda bulunan ve insanlarda homodimer ya da heterodimer formda olan 25 üyesi tespit edilmiştir (Manolakis ve diğ. 2011). Bu 25 üyenin en az 21'i insan 1q21 kromozomu üzerinde bulunur (Donato 2001). S100'de bulunan tipik heterodimerler; S100A8/S100A9 ve S100B/S100A1 şeklindedir (şekil 1.5).



Şekil1.5: S100 proteinleri, evrimi ile ilgili dört ana dala ayrılır (Marenholz ve diğ. 2004).

S100 protein ailesi, sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun seviyelerini düzenleyen Ca^{2+} bağlayıcı protein sınıfındadır. Oligomerik kompleksler oluşturarak Ca^{2+} ve Zn^{2+} bağlayabilir (Ishikawa ve diğ. 2000). S100A8/A9 ve 100A12 gibi proinflamatuvar etkileri olan S100 proteinlerinin üç boyutlu yapısal durumu kalsiyum konsantrasyonu ile modüle edilir (Ravasi ve diğ. 2004, Hofmann ve diğ. 1999). Donato tarafından S100 protein ailesinin sitoplazmada, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozis, sinyal iletimi ve hücre hareketi gibi düzenleyici roller uygulayabildiği gösterilmiştir (Donato 2001). S100 proteinler tarafından Ca^{2+} un bağlanması, sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonu tamponuna katkı sağlar ve böylece enzim aktivitesini düzenleyebilir (Donato 2001, Santamaria-Kisiel ve diğ. 2006) (Tablo 1.3).

Tablo 1.3: Kalprotektin adlandırması, yapı ve fonksiyonu.

İSİMLENDİRME	Kalprotektin, MRP8/14 protein, Kalgranulin,L1 protein, 27E10 antijen.
MOLEKÜLER AĞIRLIK	36,5 kD
YAPISI	İki kalsiyum bağlayıcı protein MRP8 ve MRP14'ün heterodimeri (S100A8 ve S100A9)
YAPISAL İLİŞKİ	S100 protein ailesi
DAĞILIM	Nötrofiller, monositler, akut faz makrofajları, çeşitli endotelial ve epitelial hücreler.
FONKSİYONLARI	Myeloid hücrelerin endotel ve ekstrasellüler matrikse adhezyonunu düzenleme, efektör hücrelerin aktivasyonu, apoptoz uyarma, çinko bağlayıcı özellik ile direkt antibakteriyel etki mekanizmaları ile enflamatuvar süreçte önemli rol oynar.

1.2.2.1. Enzim Aktivitesinin Regülasyonu

Kalprotektin bazı fonksiyonlarını enzimler ile gerçekleştirir. Miyeloid hücrelerinde Kazein kinaz (CK) I-II aktivitesini inhibe edilirken; protein kinaz-C (PKC), siklikadenozin monofosfat(cAMP) bağlı protein kinaz ve insülin reseptör tirozin kinazı etkilemez. CKII, normal hücrel transkripsiyon ve translasyon için gerekli olan RNA polimeraz II, topoizomeraz ve nükleer onkogenler gibi alt tabakaların fosforlanmasında etkilidir. Metabolik olaylar, aktive makrofajlar, diferansiyel nötrofiller CK inhibisyonu yoluyla sonlandırılır (Tablo 1.4). Kalprotektin bu şekilde uç miyeloid hücre farklılaşmasını teşvik edebilir (Murao ve diğ. 1989).

Tablo1.4: S100 proteinleri tarafından enzim faaliyetlerinin düzenlenmesi.

S100 proteini	Enzimler	Etkiler	Önerilen fonksiyon
S100A8/A9	Kazein Kinaz II	İnhibisyon	Miyeloid hücre olgunlaşması
	NADPH oksidaz	Aktivasyon	Fagosit oksidatif patlama

1.2.2.2. Kalprotektin Reseptörleri

Kalprotektinin reseptörleri dört ana kategori içinde incelenir.

1. N-glikanlar ve glikosaminoglisianlar (GAG): Ekstraselüler hücre matriksi yapışmasında izole edilmiştir. Ortak reseptörler gibi hareket eder kemokinler ve büyüme faktörleri için rezervuar sağlar. Kalprotektin, T- lenfoblast, nötrofil ve miyeloid hücrelerine bağlanır (Robinson ve diğ. 2002).

2.CD36:Serbest yağ asitleri taşıyıcı ailesinin bir parçasıdır. Kalprotektin nötrofil benzeri HL-60 hücreleri gibi uyarılmış forbol esterlerden salgılanır. Kalprotektin varlığında araşidonik asit (AA)'in enerji bağımlı bir şekilde insan göbek damarı endotel hücreleri (HUVEC) tarafından hızla alındığı gösterilmiştir. HUVEC tarafından eksojen AA alımı CD-36 tarafından gerçekleşmektedir. Bu etkileşim inflamasyon bölgelerinde konak yanıtları teşvik edebilir(Kerkhoff ve diğ. 2001).

3.Toll Benzeri Reseptör-4 (TLR4): Patojen ilişkili moleküler modelleri (PAMPs) tanıyan önemli reseptördür. Örneğin; lipopolisakaridi (LPS) tanır. Kalprotektin LPS varlığında TNF- α salgılanmasını artırır. TNF- α kemik iliği hücre nekrozuna karşı üretilmiş olabilir. Kalprotektin ve TLR4 bağlanması IL-6,8, MRP-1-3-9 ve MARP-13 upregülasyonuna neden olur (Miyake 2006, Jerala2007). Endotelial ve epitelyum hücreler, lenfositler, fagositler ve osteoklastlarda proinflamatuvar sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve Toll benzer reseptör-4'ün endojen tetikleyicisi olarak hareket eder (Vogl ve diğ. 2014).

4. İleri Glikasyon Son ürünleri için Reseptörler (RAGE): Hücre yüzeyi oligomerizasyonu ile farklı ligandlarla etkileşebilen ve immünoglobülin süperfamilyasına ait olan hücre yüzey reseptörüdür (Nacken ve diğ. 2005) (Yang ve diğ. 1996). S100 proteinleri bazı fonksiyonlarını RAGE aracılı yollar ile yapar

(Moroz ve diğ. 2002, Xie ve diğ. 2007). Örneğin hücre aktivasyonu ve çoğalmasını teşvik etmek için NF- κ B ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) gibi hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Endotel, mononükleer, fagosit ve lenfositler üzerinde aktivasyonu etkileyen RAGE bağlı kalprotektinin varlığı bilinmektedir. RAGE'nin kalprotektin ile uyarılmasıyla birlikte NF- κ B gibi inflamatuvar sistemler aktif hale gelir. Böylece lenfosit, fagosit ve endotel hücrelerinden IL, TNF- α gibi sitokinlerin salgılanması tetiklenir. Artmış RAGE ekspresyonu, RA sinovyal doku makrofajları üzerinde gösterilmiştir (Hermani ve diğ. 2005).

1.2.2.3. Lokalizasyonu:

Kalprotektin büyük bir monosit/makrofaj protein olarak nötrofil granülositlerinde sitozolik proteinin %40-60'ını oluşturan büyük bir lökosit proteindir (Hammer ve diğ. 2011). Fagositik hücrelerde en fazla sitozolde bulunur (Sattar ve diğ. 2003). Lokal iltihap yerinde, inflamasyon ile aktive olmuş endotel ve monositlerin etkileşimi sırasında nötrofil ve monositler tarafından salgınır (Nanees ve diğ. 2014). Endotel hücrelerine bağlanır ve lökositlere transendotelial taşınmasını modüle eder.

Doku hasarı sırasında serbest olan bu proteinin enflamatuvar prosesin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Kalprotektin, inflamasyonun yerel bölgelerinde doku hasarı nedeniyle fagositlerin serbest bırakılması veya fagosit göçünün aktivasyonu esnasında salgılanır. Kalprotektin kodlayan genler, epitelyum endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi iltihaplı agonistlere yanıt olarak farklı hücre tiplerinde indüklenir (Cesaro ve diğ. 2012).

1.2.2.4. Fonksiyonları

Kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Çinkoya bağlanır ve lokal çinko konsantrasyonunu azaltır, böylece mikroorganizmaları çinkodan mahrum bırakarak çinko bağımlı enzimleri inhibe edebilir. Matrix metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı enzim ailesi olarak bilinir. Anjiyogenez ve yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser, doku yıkımı gibi süreçlerde etkilidirler. Kalprotektin bu enzimleri baskılayarak vücutta düzenleyici fonksiyon kazanır (Isaksen ve Fagerhol 2001) ve

birçok hücreyi etkileyen farklı fonksiyonları vardır. Bu durum inflamatuvar süreçler ile ilişkilidir ve antibakteriyel savunma mekanizmalarını içerir, apoptoz uyarıcı etkisi bulunur bu etkisinin çinko bağımlı olduğu öne sürülmüştür (Zali ve diğ. 2007). Uzun süreli ve yüksek seviyedeki kalprotektinin sitotoksik olabileceği, kronik inflamasyona bağlı doku hasarı ve lokal doku iyileşmesinde gecikmelere neden olabileceği düşünülmektedir (Donato ve diğ. 2013). Geleneksel akut faz proteini olarak kabul edilir ve kandaki konsantrasyonu etki sırasında 40-130 kat artabilir (Montagnana ve diğ. 2014) Küçük bir protein olduğundan dolaşıma kolayca geçebilir ve eklemlerde kalprotektin seviyeleri iltihap derecesini yansıtır. Kalprotektin lenfosit fonksiyonlarında düzenleyebilir ve keratinositleri indükleyebilir. Psoriatik lezyonlarda yüksek olan kalprotektin keratinositlerde sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini ve düşük konsantrasyonlarda keratinosit büyümesini teşvik eder. Kalprotektin endotel hücrelerinin proinflamatuvar özelliklerini stimüle edebilir, RAGE aracılı ileri glikasyon son ürünlerinin bu aktivasyonu güçlendiği düşünülmektedir (Donato ve diğ. 2013). Kalprotektinin hem hücre içi hem de hücre dışı fonksiyonları bulunmaktadır.

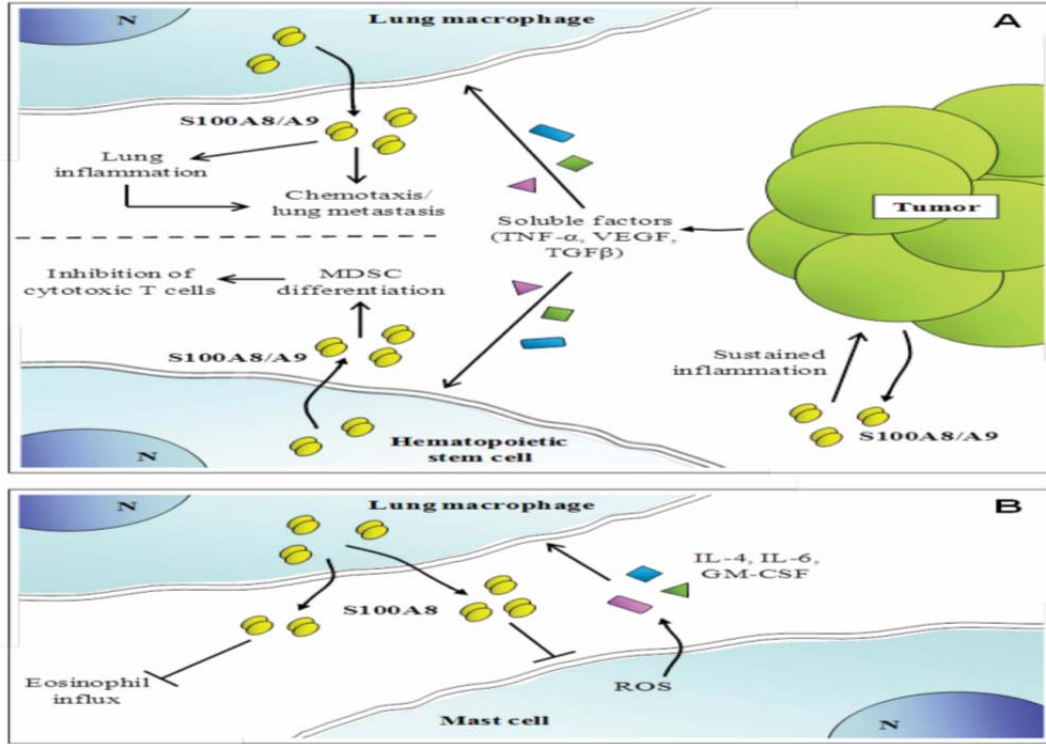
Hücre içi rolü

Shunahori ark makrofaj dokuları tarafından salgılanan kalprotektinin, NF-kB ve p38 MAPK yollarının aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokin yanıtlarını arttırabileceğini göstermiştir (Cesaro ve diğ. 2012). Kalprotektin, insan monosit ve makrofajları tarafından NF-k β ve p38 MAPK yolları üzerinden proinflamatuvar sitokin üretimini etkileştirebilir ve inflamatuvar mediatörlerin RAGE aracılı üretimi yoluyla tümör gelişimini destekler (Şekil 1.6A). İnsan kalprotektin seviyesi nötrofiller, miyeloid türevi bastırıcı hücreleri ve bazı tümör hücreleri dahil olmak üzere başka hücre tipleri için kemotaktiktir ve tümör hücre istilasını kolaylaştırabilir (Donato ve diğ. 2013)(Şekil 1.6B).

Kalprotektin, doymamış yağ asitleri ile arakidonik asit taşıyan, P67phox ve Rac-2 ile etkileşim yoluyla fagositlerde NADPH oksidaz aktivasyonunu destekler. FcyR-1 ilişkili fagositozda hücre içi Ca²⁺ depolarında Ca²⁺ boşalmasına ihtiyaç duyan kalprotektin, Ca²⁺ sensörü gibi davranır ve fagositozu aktifler bu nedenle ROS üretiminde etkilidir. İnsan keratinosit hücre sınırındaki hücrelerde (HaCaT),

kalprotektinin aşırı salgılanması NADPH oksidaz aktivitesini ve ROS seviyelerini artırır. Hepatosellüler karsinom hücrelerinde, kalprotektinin ifadesi, p38 mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (p38-MAPK) sinyalinin azalan regülasyonu, TNF- α kaynaklı apoptozis direnci ve ROS'un uyarılmasıyla ölümcül ilerlemeyi teşvik eder (Donato 2013). Sitoplazmik kalprotektin, fagosit aktivasyonunu sırasında membrana doğru hareket eder, nötrofillerde tübülün polimerizasyonu artırabilir, mikrotübül oluşumu ve stabilizasyonunu destekleyebilmektedir (Roth ve diğ. 1993). Kalprotektinin hücre iskeleti bileşenleri ile etkileşimleri, aktive monosit ve nötrofillerin fagositözünde, degranülasyonu ve göçü için önemlidir ve Ca²⁺ bağımlıdır: tetramer mikrotübül polimerizasyon ve F-aktin çapraz bağlanmasını teşvik eder (Donato ve diğ. 2013).

Kalprotektinin artan değerleri son zamanlarda çeşitli kanserlerde saptanmıştır örneğin; cilt, meme, akciğer, mide, pankreas, prostat ve bağırsak kanserleri gibi (Gebhardt ve diğ. 2006). Prostat kanseri hücreleri üzerinde RAGE kompleksinin bağlanmasını, MAPK yolu aktive eder. Kalprotektin, matriks metalloproteinazlar (MMP) özellikle MMP3-9 ve 13 uyarılmasına aracılık ederek kırırdağı tahrip eder (Van Lent ve diğ. 2008). Kalprotektin fagositlerin transendoteliyal göçünde önemli bir role sahiptir. İnsan monositlerinde kalsiyum varlığında iskelet sitoplazmasından membranlara ve mikrotübüllere geçerek, tübülün polimerizasyonu ve stabilizasyonu gerçekleştirir. Fagositlerde mikrotübüllerin stabilizasyonunu destekler ve bağlar. İki bağımsız sinyal varlığında (hücre içi kalsiyum artışı ve p38 MAPK aktivasyonu) mrp14(S100A9) fosforilasyonu ve mikrotübül ayrışmasını sağlar, bu sırada S100A8/A9 kompleksinde şekilsel değişiklikler olur (Vogl ve diğ. 2004).



Şekil 1.6:S100A8 / S100A9 hücre dışı etkilerinin önerilen şematik gösterimi. (A) Tumor hücreleri ve akciğer makrofajları tarafından salgılanan TNF-α, TGF-β ve VEGF ile aktive olur ve lokal inflamasyon bölgesinde S100A8/S100A9 salgılanır. Ayrıca S100A8/S100A9 orijinal tümör inflamasyonunu sürdürebilir (B). TNF-α, TGF-β ve VEGF etkisi altında hematopoetik kök hücreleri tarafından salınan S100A8/S100A9 sitotoksik T hücrelerini inhibe edebilir, böylece çeşitli mekanizmalarla tümör büyümesine katkı sağlayabilir (Donato ve diğ. 2013).

Hücre dışı rolü

İltihabik lezyonlarda, hücre dışı alanda ve sistemik birçok klinik durumda kalprotektine rastlanmıştır (Protein E.coliden saflaştırılabilir). Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} düzeyleri kalprotektin oluşumunda etkilidirler (Tablo 1.5).

Ekstraselüler kalprotektin hücre büyümesini etkileyerek sitotoksik ve apoptotik etkilere neden olabilir. Miyoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe eder ve kacpaz-3 bağlı apoptozu indükler (Donato ve diğ. 2013). Yüksek konsantrasyonlarda, normal hücre tiplerinin (makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri) büyümesini inhibe eder (Şekil 1.7A) İnsan monositleri protein

kinaz C aktivasyonunu içeren, enerji bağımlı bir şekilde kalprotektini salgılar. Salgı yolu, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtından bağımsızdır, salgılama mikrotübül depolimerizasyon ajanları tarafından inhibe edildiği gibi sağlam bir mikrotübül ağına bağlıdır (Rammes ve diğ. 1997). Ayrıca kalprotektin kaspaz bağımsız hücre ölümünü indükleyebildiği gibi kaspaz-3 ve kaspaz-9 indüksiyonu ile endotelial hücrelerin nekrozunu ve apoptozunu uyarabilir. Bu nedenle kalprotektin, endotelde çeşitli pro-inflamatuar ve trombojenik etkilere, endotel hücre apoptozu ve nekrozuna neden olur (Viemann ve diğ. 2007).

Tablo 1.5: Kalprotektinin ekstraselüler fonksiyonu ve mekanizmaları (Ryckman ve diğ. 2003b, Champaiboon ve diğ. 2009, Kerkhoff ve diğ. 2001, Viemann ve diğ. 2007).

S100 protein	Ekstraselüler fonksiyon	Önerilen mekanizma
S100A8/A9	Kemotaksis	G-protein bağımlı mekanizma
	Fagosit göçü	Mac-1 upregülasyonu ve indüksiyonu (CD116-CD18)
	Araşidonik asit transportu	CD36 aracılı yolla endotel hücrelerinde AA teslimi
	Antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler	Zn ²⁺ ve Mn ²⁺ ayrılması
	Anti-invaziv faaliyetler	Ca ²⁺ bağlama
	Tümör hücre hatları ve apoptoz	Kaspaz-3 aktivasyonu, pro-apoptotik proteinlerin mitokondriyel aktivasyonu, Zn ²⁺ aktivasyonu
	Endotel hücre aktivasyonu	RAGE-MAPK ile NF-κβ aktivasyonu yolu ile adezyon molekülleri ve proinflamatuar genlerin indüksiyonu
	MMP aktivitesinin regülasyonu	Zn ²⁺ ayrılması

Mikrobik Etkisi

Kalprotektinin antimikrobiyal ve fungostatik aktiviteleri de saptanmıştır (Nisapakultorn ve diğ. 2001). (Kandidiyazisli hasta tükürüğünde yüksek miktarda rastlanmıştır ve kandida sebepli infeksiyonlar ile kalprotektin arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir) (Kleinegger ve diğ 2001).Ekspresyonu düşük antimikrobiyal aktivite ile birlikte, bir makrofaj alt tipi ile ilişkili bulunmuştur (Donato ve diğ. 2013). Antimikrobiyal özellikleri özellikle mantar ve *Staphylococcus aureus*, Zn^{2+} ve Mn^{2+} şelasyonu ile ilişkilidir. IL1- β aktive keratinositler tarafından üretildiğinde, kalprotektin derinin anti-invasif özelliklerine katkıda bulunur. Ancak kalprotektin, invitro mycobakterium tüberküloz büyümesini arttırır ve tüberküloz immünopatogenezinde bir rolü olduğu düşünülmektedir. Prostat, bakteriyel infeksiyon ve makrofaj aktivasyonu ile bağlantılı kalprotektin'in amiloid birikimi malignite riskini artıran süreçlere katkıda bulunabilir.

1.2.2.5. Kalprotektin ve İnflamasyon

Kalprotektinin yükselmiş plazma seviyeleri inflamatuvar süreçte bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Hammer ve diğ. 2011). Fagosit aktivasyonu sırasında RA, alerji gibi bağışıklık hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, lokal ve sistemik infeksiyonlar ve tümörler gibi fagosit aktivasyonu ile ilişkili inflamatuvar hastalıklarda serbest bırakılır. Fakat sağlıklı dokularda neredeyse hiç bulunmaz (Vogl ve diğ. 2014). Akut ve kronik inflamasyonda hasar ilişkili moleküler modellerin (DAMPs) rol oynadığı bilinmektedir. DAMPs RA gibi inflamatuvar süreçlerde kalprotektin aktivitesine katılarak hastaların serum ve iltihaplı dokularında regüle edilir (Newton ve Hogg 1998, Ryckman ve diğ. 2003a, Ryckman ve diğ.2003b, Liao ve diğ. 2004, Hammer ve diğ. 2007, Baillet ve diğ. 2010). Salgılanan kalprotektin TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi inflamasyon araçlarını üretmek üzere immün ya da immün olmayan hücreleri uyarır. Yani monosit ve nötrofiller gibi bağışıklık hücreleri, ilk olarak inflamatuvar uyarıcılarla aktive edilir ve kalprotektin salınımını tetikler (Sattarve diğ. 2003, Cesaro ve diğ. 2012). TNF- α , IL1 ve IL6 tarafından indüksiyon sonrası hepatositlerde üretilen CRP gibi geleneksel akut faz proteinleri aksine kalprotektin, iltihaplanma sırasında serbest bırakılır ve güçlü genetik faktörler tarafından etkilenir. Kalprotektin doğrudan iltihaplı eklem yerine sistemik

inflatuvar etkinliğin lökosit sayımları yansıtır (Garcia-Arias ve diğ. 2013). DAMPs inflamasyonun yerine göre hücre gücünü desteklemek için otokrin ya da parakrin Şekilde hareket edebilir.  nce sinovyum serbest infiltre hücreler, proinflamatuvar mediatörler, sonrasında da yerleŐik immün ve immün olmayan hücreler aktive olur. Kalprotektin fibroblast dışında sinovyumda da bulunur ve sinoviyosit proliferasyonunun aktive edilmesiyle eklemlerde yıkıcı inflamatuvar ortamı arttırabilir (Shibata ve diğ. 2005). İnfiamasyon hastalıklarında hastalık Şiddeti arttıka,  l len kalprotektin miktarı da artmaktadır. Seviyeleri hastalık Şiddeti ile ilişkilidir (Berntzen ve diğ. 1991, Nacken ve diğ. 2003, Foell ve Roth 2004, Baillet ve diğ. 2010). Böylece kalprotektin konsantrasyonları inflamasyonda ve inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde bir belirteç olarak gösterilmiştir.

1.2.2.6. Kalprotektin ve RA ilişkisi

RA patogenezinde inflamasyon önemli bir yere sahiptir, erken teŐhis inflamasyonun izlenmesi ve lokalizasyonunda bireysel tedaviler için önemlidir. Ancak güvenilir biyobelirteçler, lokal inflamatuvar aktiviteyi tespit etmede ve hastalık sonucunu tahmin etmede yeterli değerdir. Lokal olarak hüresel stres sırasında açığa çıkan alarminler inflamasyonun erken amplifikat rleridir (Vogl ve diğ. 2014). Laboratuvar testlerinin birçoğu hastalık tedavisi ve erken tanı aktivitesi hakkında bilgi verir. RA hastalarında inflamatuvar etkinliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan laboratuvar belirteçleri; CRP, ESH ve RF'dir. Aktif RA'lı hastalarda RF'nin tanı performansına bakıldığında tanı hassasiyeti %80, tanı özgüllüğü %20 ve tanı doğruluğu %55'tir. CRP ise %100 tanı hassasiyeti, %88 özgüllük ve %95 doğruluk ile inaktif hastalar ile aktif RA'lı hastaların farkını göstermede daha iyi bir tanı performansına sahiptir (Nanees ve diğ. 2014).

Birçok araŐtırmacı miyeloid hücrelerin önemli rol oynadığı diğer otoimmün hastalıklarda ve inflamatuvar artritte hastalık aktivitesinin potansiyel bir biyobelirte i olarak kalprotektini ileri sürmüŐtür (Garcia-Arias ve diğ. 2013). RA otoimmün bir hastalıktır ve kalprotektin çeşitli otoimmün hastalıklarda yüksek oranda tespit edilmiştir. RA hastalarında kalprotektin, infiltre olan proinflamatuvar hücrelerin sinovyumunda ve aktive fagositlerde saptanmıştır (Nanees ve diğ. 2014). Kıkırdak

yıkımı ve kemik erozyonunun ana yeri olan kıkırdak-pannus kavşağına komşu astar tabakasının bulunduğu yerde yüksek konsantrasyonlardadır (Youssef ve diğ. 1999, Hammer ve diğ. 2007) Hastalıklı doku arası akışkanı içindeki kalprotektin konsantrasyonu, bireysel hastaların paralel bir şekilde elde edilen serum konsantrasyonundan on kat daha fazladır (Nanees ve diğ. 2014) Artmış serum konsantrasyonu bu nedenle, sinovyum ve sinovyal sıvı içinde aktive olmuş fagositler bu proteinlerin salınımını yansıtır. Proinflamatuvar sitokinler ve matriks değiştirici enzimlerin salgılanması yoluyla kıkırdak genişlemesi ve infiltrasyonunda doğrudan doku tahribatına yol açar (Konttinen ve diğ. 2000). Bu özellikleri kıkırdak bozulması ve kemik erozyonu, maktrijs metalloproteinazlar gibi matriks modifiye enzimleri, sitokinler, osteoklast/osteoblast ve bağışıklık hücre infiltrasyonu arasındaki etkileşimden kaynaklanır. İnsan kondrositlerinin kalprotektin kaynaklı uyarımını, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu indükler, yeni kıkırdak matriks moleküllerinin oluşumunu önler ve MMPs kıkırdak bozulmasına teşvik eder (Cesaro ve diğ. 2012). Kalprotektin matriks metalloproteinaz (MMP)'lar (özellikle, MMP 3,9 ve 13) farklılaşmasının uyarılmasına aracılık ederek kıkırdağı tahrip eder, bilinen enzimler kıkırdak tahribatına aracılık eder. Bu bulgular artritte, kalprotektin'in nötralizasyonunda eklem bütünlüğünü koruduğunu gösteren gözlemlerimizi güçlendirir. Bu gözlemler nötrofil ve monositin azalmış infiltrasyonu ile tutarlıdır, eklem bozulmasında rol alan matriks modifiye edici enzimlerin salgılanması etkilidir. Osteoklast aktivasyonu sayesinde, kalprotektin RA'te gözlenen kemik şekillenmesi ve kemik erozyonuna katılabilir. Bu nedenle kalprotektinin eklemde inflamasyon aracılı doku yıkımının sürecinde amplifikasyon döngüye katıldığı düşünülmektedir. Sonuç olarak RA patogenezinde kalprotektin önemli bir oyuncu olarak keşfedilmiştir (Van Lent ve diğ. 2008, Cesaro ve diğ. 2012). Ve serum kalprotektin seviyeleri RA hastalarında hastalık aktivitesi ile kuvvetli bir ilişki içindedir.

Kalprotektin konsantrasyonları osteoartrit hastalarında düşük seviyelerde iken, RA hastalarında yüksek seviyelerde saptanmıştır ve radyografik hasar ile ilişkili olan kalprotektin, RA'da radyografik hasarın bir habercisidir (Hammer ve diğ. 2011). Kalprotektin konsantrasyonu RA, Juvenil kronik artrit, Reaktif artrit gibi inflamatuvar artritlerde hastalık aktivitesini yansıtır. Kalprotektin serum düzeylerinde tedavi

başladıktan hastalık aktivitesini azalmasıyla birlikte hassas düşüşler gözlenir. Serum kalprotektin konsantrasyonlarının ortaya çıkan bu artışı, etkilenen eklemlerde yerel inflamasyonun önemli ölçüde bir serum belirteci olabilir (Nanees ve diğ. 2014). Kalprotektin seviyeleri, eklem iltihabının klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinde güçlü korelasyon gösterir, aynı zamanda RA hastalarındaki hastalık aktivitesinin izlenmesi ve değerlendirilmesi için umut verici bir işarettir. Kalprotektin seviyesindeki değişiklikler hastalarda tedavi yanıtını izlemede yararlı olabilir (Sipponen ve diğ. 2015).

1.2.3. NİTRİK OKSİT (NO)

Nitrik oksit (NO), ilk kez 1979'da siklik guanilat monofosfat (cGMP) üzerinden etki eden periferik vasküler düz kas gevşetici olarak tanımlanmıştır (Gruetter ve diğ. 1979, Furchgott ve Zawadzki 1980). 1987 yılında Palmar ve ark. tarafından NO'nun arginin amino asidinden sentezlendiği gösterilmiştir (Ulugol 2000, Devulder 2002). Kompleks bir enzim olan nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) varlığında, arginin'in sitrülline dönüşümü esnasında L-arginin'den sentezlenir. Enzim bağışıklık yanıtı ile sinir ve kalp-damar sistemleri, damar endotel ve böbrek epitel hücreleri, miyositler, hepatositler, makrofajlar ve nöronlar gibi çeşitli hücrelerde bulunmaktadır.

NO; 3-5 saniyelik yarı ömürlü, 30 g/mol molekül ağırlığında serbest bir radikaldir. Renksiz bir gazdır ve oksijen ile hızla reaksiyona girebilir. Yüksek serbest radikal aktivitesine sahip biyolojik bir amindir (Fukumura ve diğ. 2006). NO, süperoksit (O⁻) radikali ile tepkimeye girerek, nitrit ve nitrat dönüşebilme yeteneğindedir (Moncada ve diğ. 1991). Nitrit ve nitrat, NO L-arginin yolunun stabil metabolitleridir ve radikalik tepkimeleri başlatabilirler. Sonuçta hücre hasar oluşur (Bivalacqua ve diğ. 2002). NO'nun yüksek seviyeleri nekroz ve apoptozda indükleyici bir role sahiptir (Radomski ve diğ. 1987, Grag ve Hassid. 1989, Frostell ve diğ. 1991, Dusing 1996, Kolb ve Kolb-Bachofen 1998, Weinberger ve diğ. 1998). Birçok fizyolojik süreçte, vasküler sistem regülasyonunda nörotransmisyonunda, homeostatik olaylarda ve konakçı savunma mekanizmalarında önemli rol oynar. Dolayısıyla biyolojik sıvılardaki NO seviyelerinin ölçümü klinik açıdan önemlidir (Uysal ve diğ. 1999) Bu

özellikleri ile NO önemli bir haberci molekül özelliği kazanır (Lowenstein ve diğ. 1994).

Nitrik oksit sentaz isoformları (Tablo 1.6).

- Nöronal NOS (nNOS veya NOS-I)
- İndüklenebilir NOS (iNOS veya NOS-II)
- Endotelial NOS (eNOS veya NOS-III) (Nathan ve Xie 1994)

Tablo 1.6: Nitrik oksit sentaz izoformları (Özkan 2003).

NOS İzoform	Adı	Salmımı	Kromozom	Regülasyon	NO	Kaynak
Tip 1	nNOS	Devamlı	12	Ca ⁺⁺ 'a bağımlı	Düşük	Sinir hücreleri, pankreas, mide, uterus
Tip 2	iNOS	İndüklendiğinde	17	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlarla indüklenme	Yüksek	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, immun hücreler, hepatosit
Tip 3	eNOS	Devamlı	7	Ca ⁺⁺ 'a bağımlı	Yüksek	Vasküler endotel hücreleri, trombositler, miyokard, endokard, mast hücreleri, nötrofiller

1) nNOS: Sinir, akciğer, pankreas, mide ve uterus gibi dokularda bulunan kalsiyuma bağımlı nöronal tip.

2) eNOS: Endotel hücrelerinde bulunan, kalsiyuma bağımlı endotelial tip.

3) iNOS: İmmunolojik uyarılarla indüklenir. İndüklenebilir bu enzimin aktivitesi kalsiyum bağımsızdır. Bu nedenle kontrol edilemediğinden ortamda arjinin varlığında aktifleşerek NO sentezini katalizler. Kardiyomiyositler, nöronlar, mikroglyal hücreler, makrofaj, monosit, nötrofil, hepatosit ve endotel hücrelerinde sentez edilir.

Dokularda her zaman mevcut olan fakat aktif olmayan nNOS ve eNOS izoformları konstitüsyonel NOS (cNOS) olarak adlandırılır. Hücre içi ve hücreler arası haberleşmede, fizyolojik olayların oluşmasında etkilidirler. Dejenerasyon yada inflamasyon esnasında cNOS upregüle olabilir. Hücre içi iyonize Ca^{++} konsantrasyon seviyesi arttığında Ca^{++} kalsiyum ile birleşerek NOS enzimini aktive eder ve L-arjinininden NO sentezlenir. Fakat sentez süresi kısadır bu durum NO miktarının az olmasına neden olur. Çünkü hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu azaldığında, NOS enzimi inaktif olur ve NO sentezi durur (Palmer ve diğ. 1988, Lowenstein ve diğ. 1994, Marletta 1994).

iNOS, inflame dokuda eksprese olur, immünolojik durumlarda ve nöronal hasar sonrasında etkilidir (Nathan 1997). İnfeksiyon, inflamasyon, vasküler travma gibi durumlarda iNOS indüklenmesiyle, eNOS ve nNOS formlarının ürettiği NO seviyelerinden 100-1000 kat daha fazla NO üretimi yapılır. Ca^{2+} bağımlı olmadan sitokin ve lipopolisakkarit gibi ajanların NOS'u indüklemesi özellikle makrofajlarda görülür. Bu şekilde fizyolojik seviyelerin üzerinde NO üretilmiş olur (Bivalacqua ve diğ. 2002). NO sentezi NOS enziminin inhibisyonu ile engellenebilir. Hastalık aktivitesi ile iNOS ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Nathan 1997).

NO'nun inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda doku hasarına katıldığına dair pek çok delil bulunmuştur (Kristof ve diğ. 1998). NO immün sistemde sitotoksik efektör bir moleküldür. Makrofajlar, tümör hücreleri ve mikroorganizmalara karşı olan sitotoksik ve sitostatik etkilerini NO aracılığıyla yapmaktadırlar. Ayrıca NO serbest oksijen radikallerinin indüklediği hasarıda modüle etmektedir (Weinberger ve diğ. 1998).

1.2.3.1. Romatoid Artrit ve Nitrik Oksit İlişkisi

RA sinovyumunda T lenfositlerden IL-2, 6, 10, interferon- γ (IFN- γ), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- α ve transfore edici büyüme faktör- β (TGF- β) salgılanır. Aktive makrofajlardan da TNF- α , IL-1, 6, 8, GM-CSF, makrofaj koloni sitümüle edici faktör (M-CSF), trombosit köken alan büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (ILGF) ve TGF- β

serbestleşir. Fibroblast ve endotelial hücrelerde IL-1, 6, 8 ve GM-CSF salgılanır (Drenth ve diğ. 1995, Dinarello 2002). Bu maddelerin lokal üretimi RA klinik tablosunun oluşumunda etkilidir ve etkilerine göre, sinovyal proliferasyon, kıkırdak ve kemik hasarı, sinovyal doku ve sıvı inflamasyonu gibi RA'nın çeşitli sistemik bulguları oluşur.

iNOS; endotoksin, IL-1, 6, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler ile uyarılmakta ve NOS düzeyleri artarak NO yapımı hızlanmaktadır (Curran ve diğ. 1990). NO'nun endojen stimülatörleri akut inflamasyonda ve antitümoral immünitede rolü olan önemli ajanlardır (Robbins ve diğ. 1994).

Birçok çalışmada doku hasarı ve inflamasyon süreçlerinde NO'un etkili rolü olduğu gösterilmektedir. NO akut ve kronik inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (Laskin ve diğ. 1998). Sepsis varlığında yüksek miktarda NO üretilmektedir, bu nedenle septik olgularda plazma nitrat seviyelerinde artışlar saptanmıştır (Kolb ve Kolb-Bachofen 1998). NO lökositlerin endotel adherensini artırmakta, makrofajlar ve lenfositlerin tümünde NOS aktivitesi olduğu için lökosit fonksiyonlarında efektör ve regülatör göreve sahiptir (Vallance ve Moncada 1993).

RA ve OA gibi romatizmal hastalıklarda serum ve sinovyal sıvıda NO düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili olacak şekilde yüksek bulunmuştur. NO'nun lenfatik drenaj ile dolaşıma katıldığı bilinmektedir, RA'daki yüksek NO sebebi, sistemik inflamasyon ile dolaşımdaki sitokin miktarının fazla olmasıdır. Bu sonuçlar NO'in RA gibi inflamasyon hastalıklarında, hastalık takibinde kullanılabilecek bir parametre olduğunu açıkça göstermektedir (Laskin ve diğ. 1998).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran gönüllülerle yürütüldü. Çalışma grubu;28 RA hastası (20 kadın 8 erkek) ve30 sağlıklı kontrol grubu (18 kadın 12 erkek) olarak toplam 58 gönüllüden oluşturuldu. RA'lı hastaların yaş ortalaması, $55,19 \pm 11,714$ (34-81) ve kontrol grubunun ise $51,04 \pm 7,62$ (35-66) olarak belirlendi. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05/06/2015 tarih ve 22/2 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Olgular seçilirken yaş, cinsiyet, tanı zamanı, tedavi süresi, sigara içimi, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı, kullandığı ilaçlar yönünden sorgulandı. Hasta ve kontrol gruplarına sigara ve alkol kullanan hastalarla, eklem metabolizmasını (kronik inflamatuvar hastalığı) etkileyen kronik hastalığı olanlar dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubundan ortalama 12-16 saatlik açlık sonrasında oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum CRP ve RF düzeyleri, Cobas c 501 Biyokimya cihazında turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere ve ESH için sitratlı tüplere kan alındı. ESH düzeyleri True line 200 cihazında westergren metodu ile tam kan sayımı ise Penta cihazıyla ölçüldü. Kalan serumdan kalprotektin ve NO daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de eppendorf tüp içinde 300 µL alınarak saklandı.

2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.

Cihaz - teknik malzemeler	Marka
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Hassas Terazî	Acculab
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı (2–8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80 °C)	Hettich
Spektrofotometre	Shimadzu UV -1800
Su Banyosu	Wise Bath
pH Metre	Hanna HI 221
Biyokimya Analizörü	Cobas c 501
Tam kan sayımı	Penta
ESH cihazı	True Line 200
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek ELx50
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek ELx800

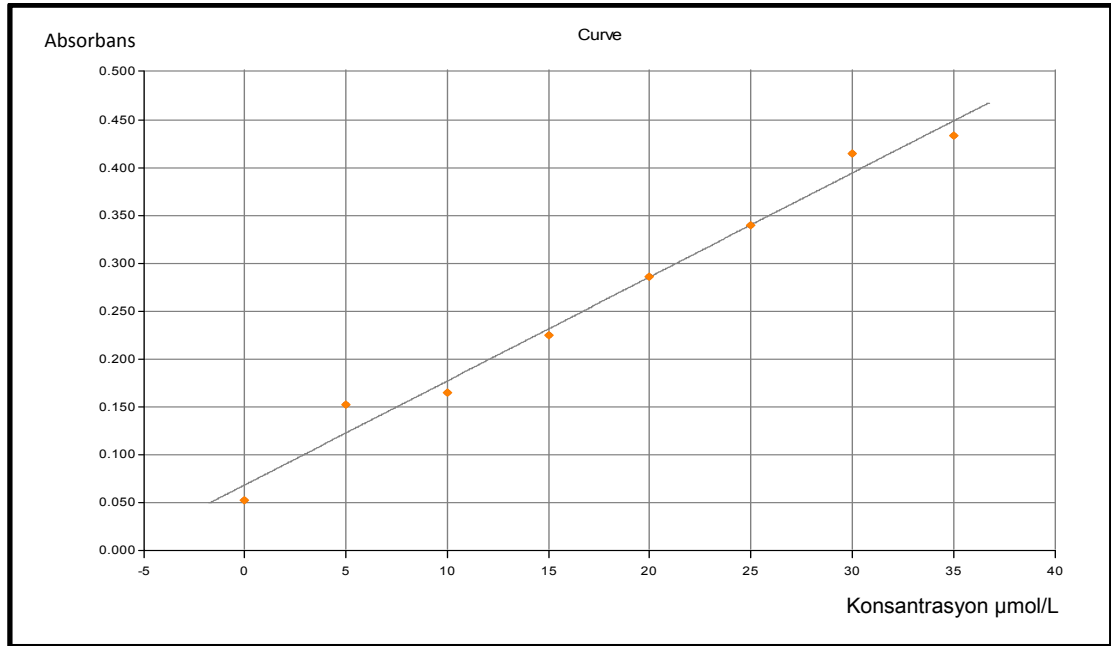
2.2.UYGULANAN YÖNTEMLER

2.2.1 Ölçüm Metodlarının İncelenmesi

2.2.1.1.Nitrik Oksit (NO) Ölçümü: NO düzeyi Kolorimetrik yöntemle ölçüldü (Caymanmarka 780001 no'lu kit).

Prensip: NO'nun üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite (NO₂) daha sonrada nitrata (NO₃⁻) dönüşür. Serumdaki NO düzeyi iki aşamalı ölçüldü. Birinci aşamada Nitrat, nitrat redüktaz enzimi ile nitrite dönüştürüldü. Ardından total nitrit (nitrit+nitrat) Griess reaktifi ile muamele edildi. Oluşan mor bir rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile NO düzeyleri belirlendi.

Hesap: Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin NO konsantrasyonları mikromolar (µmol/L) cinsinden hesaplandı (Grafik 2.1).



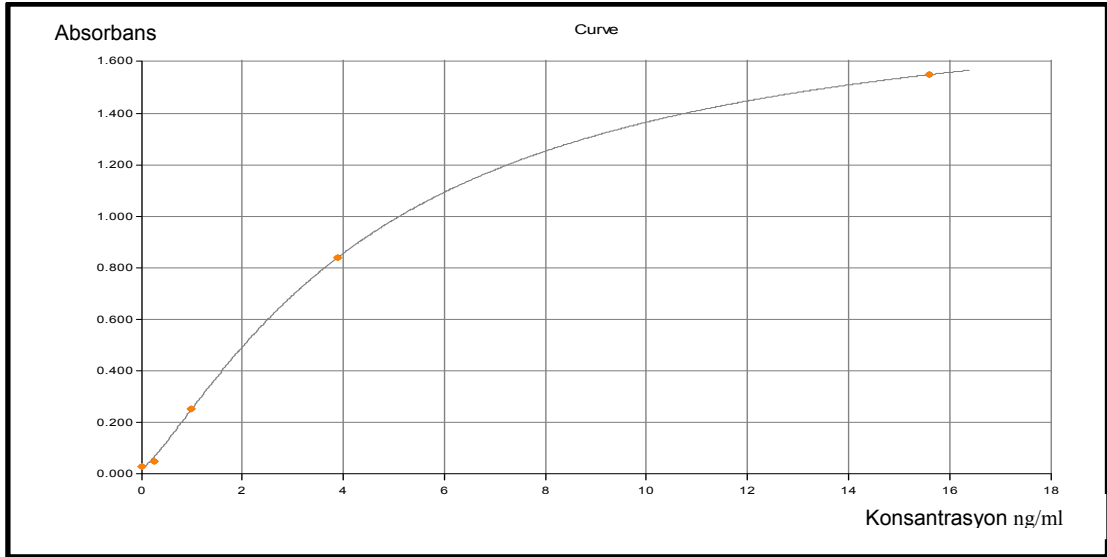
Grafik 2.1:NO standart eğrisi.

2.2.1.2.Kalprotektin ölçümü: Kalprotektin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü (K6936 nolu S100A8/S100A9 ELISA KitImmundiagnostik AG).

Prensip:

Kalprotektin antijeninin selektif ölçümü ‘sandviç’tekniki ile belirlendi. Standartlar, kontroller ve seyreltilmiş örnekler anti kalprotektin antikoları ile kaplı mikrolevhanın oyuklarına ilave edildi. İnkübasyon işleminden sonra konjugat ilave edildi. Son olarak reaksiyonu sonlandırmak amacıyla bir asidik durdurma çözeltisi ilave edildi ve maviden sarıya doğru bir renk değişikliği gözlemlendi. Sarı renk yoğunluğu örneğin S100A8/S100A9 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans birimi konsantrasyonunun bir doz yanıt eğrisi standart elde edilen değerler kullanılarak oluşturuldu.

Hesap: Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin Kalprotektin konsantrasyonları mikromolar (ng/ml) cinsinden hesaplanır (Grafik 2.2).



Grafik 2.2: Kalprotektin ölçüm grafiği.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. CRP, RF, Monosit sayısı ve lenfositlerin nonparametrik dağılım gösterdiği, diğerlerinin de parametrik dağılım gösterdiği görüldü. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incemesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testler Student-t testi uygulandı. Nonparametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Withney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi ile parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. Korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler stepwise lineer regresyon analizi ile modellendi. Tüm istatistik analizler SPSS 18,0 programı ile gerçekleştirildi ve p değerlerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

3. BULGULAR

RA hastaları (egzersiz öncesi) ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 3.1):

Kalprotektin, NO, CRP, ESH ve RF düzeyleri RA'da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$, $p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,03$ sırasıyla). Hemogram parametrelerinden; Hb, HCT, lenfosit sayısı, monosit sayısı ve BKS değerleri, RA'da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,024$, $p=0,014$, $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,001$ sırasıyla).

RA'lı hastaların egzersiz öncesi ile egzersiz sonrası grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 3.2):

Egzersiz sonrası grupta kalprotektin, CRP, ESH, RF, NO ve DAS-28 düzeyleri egzersiz öncesi gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,048$, $p=0,043$, $p=0,047$, $p=0,001$, $p=0,000$ sırasıyla).

RA'lı hastalarda (egzersiz öncesi) hastalık aktivitesi düşük grup ($DAS28 < 2,7$) ile hastalık aktivitesi yüksek olan grup ($DAS28 > 5,1$) arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 3.3):

Kalprotektin, CRP, ESH, RF düzeyleri ve BKS ve lenfosit sayıları hastalık aktivitesi yüksek olan ($DAS > 5,1$) grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,03$, $p=0,000$, $p=0,024$, $p=0,006$, $p=0,044$, $p=0,047$ sırasıyla).

RA'lı hastalarda (egzersiz öncesi) uygulanan Lineer regresyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 3.4):

Kalprotektin ile NO ($R^2 = 0,00$), CRP ($R^2 = 0,002$) ve BKS ($R^2 = 0,046$) arasında ilişki gözlemlendi.

RA'lı hastalarda (egzersiz öncesi) uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 3.5):

Kalprotektin ile NO, DAS-28, CRP, RF ve BKS arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,757$, $p<0,01$ - $r=0,580$, $p<0,01$ - $r=0,468$, $p<0,05$ - $r=0,471$, $p<0,05$ - $r=0,455$, $p<0,05$ sırasıyla). NO ile DAS-28 ve RF arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,450$, $p<0,05$ - $r=0,478$, $p<0,05$ sırasıyla). DAS-28 ile RF ve BKS arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,589$, $p<0,01$ - $r=0,381$, $p<0,05$ sırasıyla).

CRP ile RF, ESH ve DAS-28 arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,474$, $p<0,05$ - $r=0,557$, $p<0,01$ - $r=0,695$, $p<0,01$ sırasıyla). ESH ile DAS-28 arasında ve lenfosit sayısı ile monosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,406$, $p<0,05$ - $r=0,641$, $p<0,01$ sırasıyla). CRP ile Hb arasında ve ESH ile Hb ve HCT arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,394$, $p<0,05$ - $r=-0,437$, $p<0,05$ - $r=-0,469$, $p<0,01$ sırasıyla). Lenfosit sayısı ile nötrofil sayısı arasında ve monosit sayısı ile nötrofil sayısı arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,454$, $p<0,05$ - $r=-0,530$, $p<0,01$ sırasıyla).

Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 3.6):

CRP ile lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon ve monosit sayısı ile nötrofil sayısı ve NO arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=-0,414$ $p<0,05$ - $r=0,425$, $p<0,05$ - $r=0,423$ $p<0,05$ sırasıyla).

Tablo 3.1: RA (egzersiz öncesi) ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.

ANA GRUP HASTA	ROMATOİD ARTRİT	KONTROL	P DEğERİ
Yaş (Yıl)	55,1 ± 11,8	51,04 ± 7,62	0,116
BKİ (kg/m ³)	29,5 ± 5,3	26,40 ± 3,71	0,028*
Hb (g/dL)	12,3 ± 1,47	13,18 ± 1,16	0,024*
HCT (%)	37,4 ± 4,30	40,6 ± 4,8	0,014*
Lenfosit (mm ³)	2,9 ± 1,7	1,5 ± 0,25	0,000***
Monosit (mm ³)	1,15 ± 1,0	0,48 ± 0,075	0,001**
Nötrofil (mm ³)	4,27 ± 4,6	3,4 ± 1,4	0,354
BKS (mm ³)	7,6 ± 2,16	6,02 ± 0,69	0,001**
RF (u/mL)	47,9 ± 62,6	8,82 ± 2,06	0,03*
ESH (mm/saat)	27,3 ± 20,1	14,29 ± 8,82	0,002**
CRP (mg/dL)	16,4 ± 22,8	1,81 ± 1,63	0,003**
Kalprotektin (ng/ml)	359,2 ± 136,9	274,0 ± 88,6	0,009**
NO(μmol/L)	43,4 ± 15,2	24,3 ± 8,1	0,000***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

BKİ: Beden Kitle İndeksi; Hb: Hemoglobin, HCT: Hematokrit; BKS: Beyaz Küre Sayısı; RF: Romatoid Faktör; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit.

Tablo 3.2: RA hastalarında hastalık aktivitesinin egzersiz öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması.

ANA GRUP HASTA	EGZERSİZ ÖNCESİ	EGZERSİZ SONRASI	P DEĞERİ
Lenfosit (mm³)	2,93 ± 1,69	2,61 ± 1,42	0,442
Monosit (mm³)	1,15 ± 1,00	1,17 ± 1,14	0,931
Nötrofil (mm³)	4,27 ± 4,59	3,19 ± 2,34	0,269
BKS (mm³)	7,60 ± 2,16	6,8 ± 1,5	0,123
RF (u/mL)	47,9 ± 38,14	25,08 ± 18,2	0,047*
ESH (mm/saat)	27,35 ± 11,82	22,7 ± 14,37	0,043*
CRP (mg/dL)	16,4 ± 22,8	6,92 ± 11,5	0,048*
Kalprotektin (ng/ml)	359,26 ± 136,97	295,3 ± 88,2	0,043*
NO(µmol/L)	43,41 ± 15,27	30,8 ± 10,5	0,001**
DAS-28	4,87 ± 1,58	3,5 ± 0,86	0,000***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

BKS: Beyaz Küre Sayısı; RF: Romatoid Faktör; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit; DAS-28; Hastalık Aktivite Skoru.

Tablo 3.3: RA'lı hastaların hastalık aktivitelerine göre karşılaştırılması.

ANA GRUP HASTA	DAS<2,7	DAS>5,1	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	53,35 ± 13,39	58,54 ± 7,18	0,171
BKİ(kg/m ³)	28,40 ± 5,20	30,09 ± 4,32	0,343
Lenfosit (mm ³)	2,45 ± 1,28	3,75 ± 2,05	0,047*
Monosit (mm ³)	1,06 ± 1,01	1,31 ± 1,02	0,531
Nötrofil (mm ³)	4,91 ± 5,18	3,12 ± 3,20	0,268
BKS(mm ³)	6,95 ± 1,83	8,72 ± 2,31	0,044*
RF(u/mL)	15,62 ± 4,34	84,57 ± 78,66	0,006**
ESH(mm/saat)	20,40 ± 14,44	40,00 ± 23,49	0,024*
CRP(mg/dL)	13,27 ± 24,38	20,98 ± 20,26	0,000***
Kalprotektin (ng/ml)	319,00 ± 133,64	431,73 ± 116,05	0,030*
NO (µmol/L)	44,02 ± 16,82	42,32 ± 12,77	0,766

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

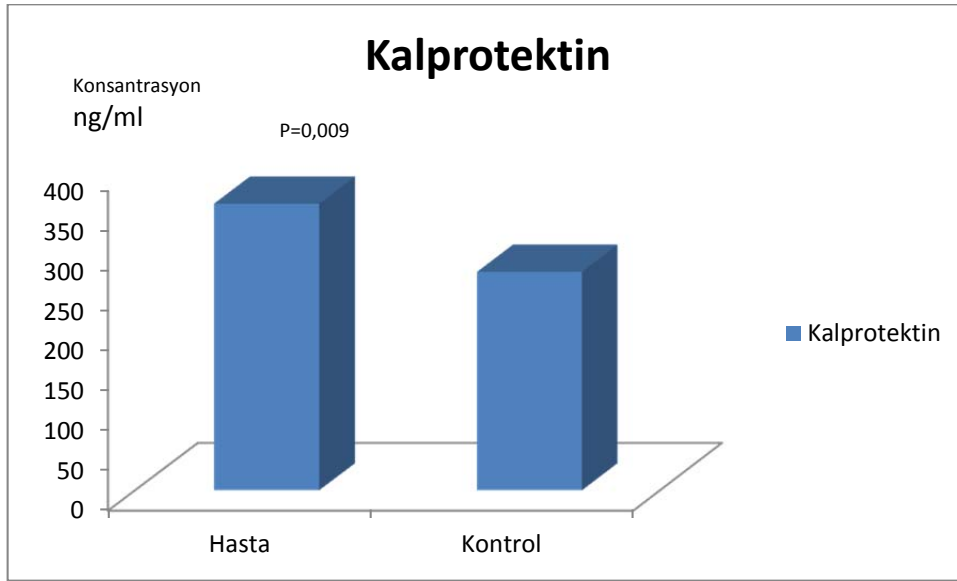
BKİ: Beden Kitle İndeksi; BKS: Beyaz küre sayısı; RF: Romatoid Faktör; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit.

Tablo 3.4: Lineer regresyon analizi ile üç faktör ve serum kalprotektin düzeylerinin korelasyonu.

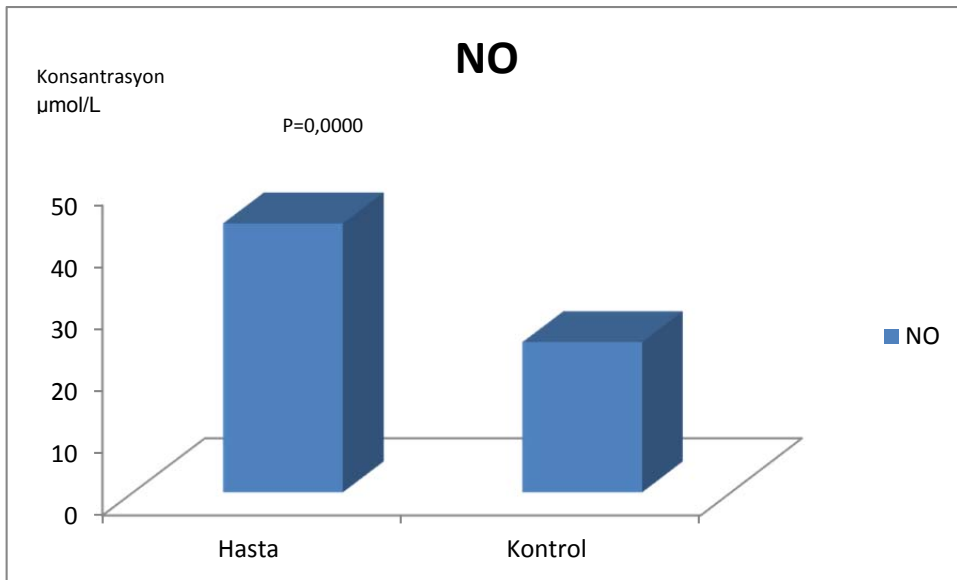
	Regresyon katsayısı	Standard error	P değeri
(Constant)		81,568	0,382
NO	0,600	0,913	0,000
CRP	0,421	1,014	0,002
BKİ	0,241	2,900	0,046

Bir lineer regresyon analizi, üç faktör ile serum kalprotektin düzeyinin korelasyonlarını incelemek için kullanılmıştır, basit bir regresyon analizi ile anlamlı bir korelasyon gösterir.

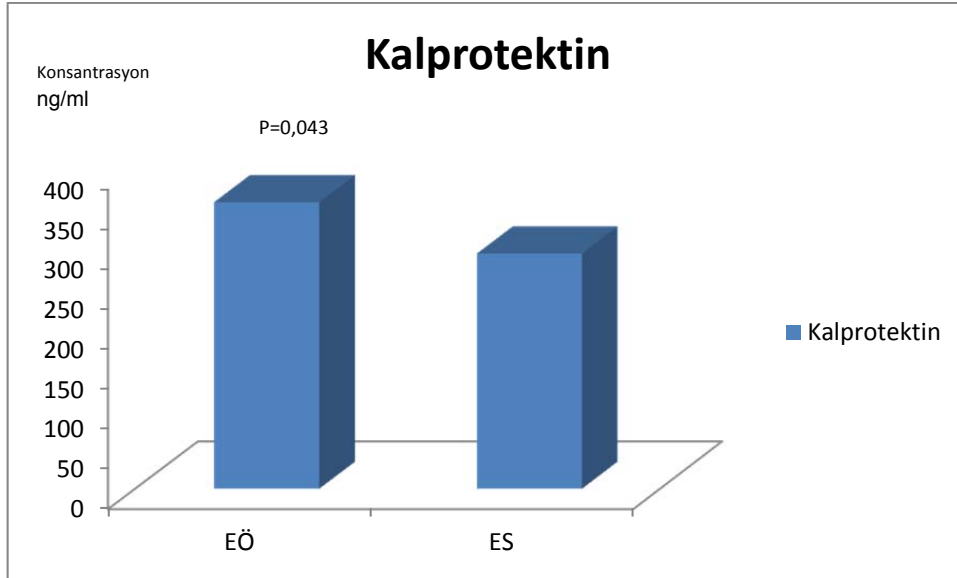
BKİ: Beden Kitle İndeksi; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit.



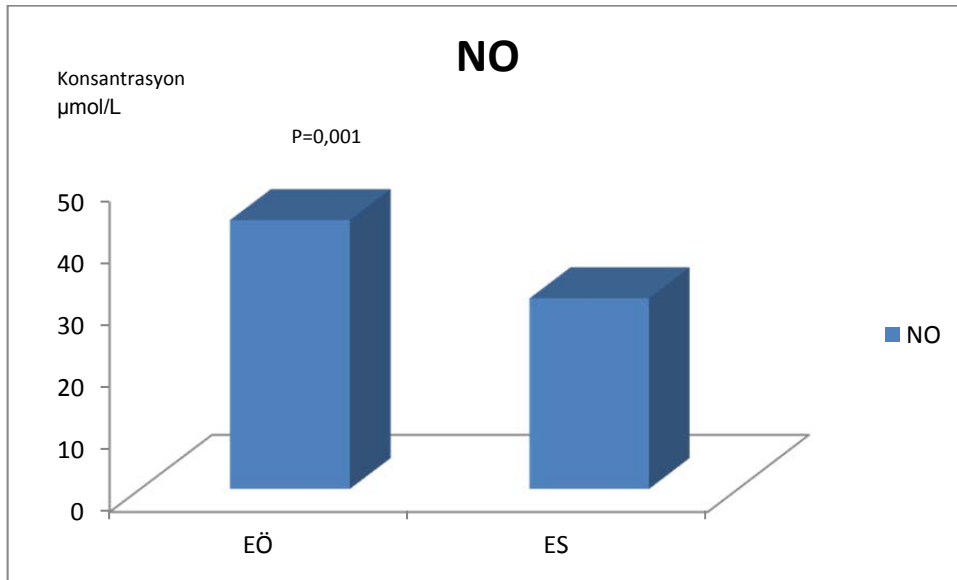
Şekil3.1: Hasta ve kontrol gruplarına göre kalprotektin düzeyi dağılımı.



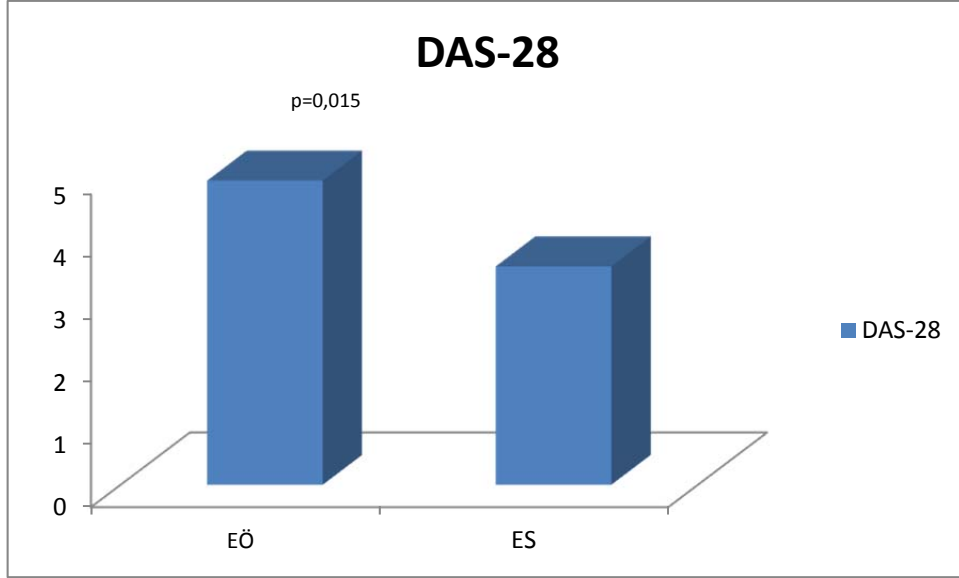
Şekil3.2: Hasta ve kontrol gruplarına göre NO düzeyi dağılımı.



Şekil3.3: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre kalprotektin düzeyi dağılımı.



Şekil3.4: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre NO düzeyi dağılımı.



Şekil3.5: Egzersiz Öncesi (EÖ) ve Egzersiz Sonrası (ES) gruplarına göre DAS-28 düzeyi dağılımı.

Tablo 3.5: RA hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	Yaş	ESH	CRP	Kalprotektin	NO	DAS-28	RF	BKS	Hb	HCT	Lenfosit	Monosit	Nötrofil
Yaş	1												
ESH	0,524**	1											
CRP	0,304	0,557**	1										
Kalprotectin	-0,068	0,239	0,468*	1									
NO	-0,127	0,105	0,269	0,757**	1								
DAS-28	0,213	0,406*	0,695**	0,580**	0,450*	1							
RF	0,313	0,332	0,474*	0,471*	0,478*	0,589**	1						
BKS	-0,030	0,008	0,181	0,455*	0,286	0,381*	0,243	1					
Hb	-0,092	-0,437*	-0,394*	0,097	-0,146	-0,132	0,023	0,218	1				
HCT	-0,120	-0,469**	-0,307	0,178	-0,085	-0,101	0,069	0,249	0,969**	1			
Lenfosit	-0,288	-0,074	-0,044	0,313	0,150	0,315	-0,089	0,353	0,264	0,323	1		
Monosit	-0,308	-0,219	-0,123	0,276	0,211	0,192	-0,178	0,163	0,233	0,256	0,641**	1	
Nötrofil	0,168	-0,052	-0,254	-0,342	-0,315	-0,219	-0,057	0,163	0,013	-0,010	-0,454*	-0,530**	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Hb: Hemoglobin, HCT: Hematokrit; BKS: Beyaz Küre Sayısı; RF: Romatoid Faktör; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit.

Tablo 3.6: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	Yas	ESH	CRP	RF	BKS	Hb	HCT	Lenfosit	Monosit	Nötrofil	Kalprotektin	NO
Yaş	1											
ESH	0,132	1										
CRP	0,100	-0,301	1									
RF	-0,163	0,105	0,309	1								
BKS	0,096	-0,272	0,376	0,113	1							
Hb	0,087	0,250	0,329	0,030	-0,012	1						
HCT	0,000	0,271	0,130	0,160	0,021	0,319	1					
Lenfosit	0,251	0,046	-0,414*	-0,337	-0,357	-0,142	-0,063	1				
Monosit	0,024	0,046	-0,121	0,293	-0,249	0,086	-0,039	-0,044	1			
Nötrofil	-0,081	-0,258	-0,075	-0,036	-0,301	0,115	0,079	0,303	0,425*	1		
Kalprotektin	-0,060	-0,211	-0,064	0,016	-0,064	0,013	-0,317	-0,344	-0,069	-0,169	1	
NO	0,137	-0,165	0,276	0,353	-0,209	-0,156	-0,212	-0,050	0,423*	-0,035	0,161	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Hb: Hemoglobin, HCT: Hematokrit; BKS: Beyaz Küre Sayısı; RF: Romatoid Faktör; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; NO: Nitrik Oksit.

4.TARTIŞMA

RA kronik, ağrılı, eklemlerde ilerleyici yıkıma yol açan ve bunun sonucunda yaşam kalitesinde azalmaya neden olan sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (Baillet ve diğ. 2010, Cesarove diğ. 2012). Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen inflamatuvar mekanizmalarının hastalığın ilerlemesi ve ciddiyetinde etkili olduğu gösterilmiştir (Huber ve diğ. 2006, Andersson ve Brennan 2008, Hammerve diğ. 2007, 2011).

Günümüze kadar RA hastalarında inflamatuvar etkinliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan laboratuvar belirteçleri: CRP, ESH, RF ve BKS (WBC) olmuştur (VanLeeuwen ve diğ. 1995, Hammer 2011). Bu parametreler tedavi etkilerinin izlenmesi için iyi belirteçler olarak değerlendirilmiştir. Ancak akut faz yanıtının diğer uyaranlar ile etkilenebilir genel bir inflamasyon göstergesi olması, bunların dezavantajı olarak bildirilmiştir (Choi ve diğ. 2015).

Çalışmamızda RA'lı hastalarının CRP, ESH, BKS ve RF değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,03$) (Tablo 3.1). Aynı zamanda BKS yüksekliği ile benzer şekilde monosit ve lenfosit değerleri de yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla bu sonuçlar RA'lı hastalarda akut faz cevabın ve inflamasyonun arttığını doğrulamaktadır. Gerçekten de RA patogenezinde inflamasyon önemli bir yere sahiptir. İnflamasyon kaynağının saptanması ve izlenmesi, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik aşamadır. Ancak rutinde kullanılan güvenilir inflamatuvar biyobelirteçler lokal inflamatuvar aktiviteyi tespit etmede ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde yetersiz kalmaktadır.

Lokal olarak hücresel stres sırasında açığa çıkan alarminler, inflamasyonun erken amplifikatörleridir (Hammer ve diğ. 2011). Son yıllarda öne çıkan bir protein olan kalprotektin, doku ve hücre hasarının erken faz sinyali olarak kabul edilen alarminler grubunun önemli bir üyesi olduğu bildirilmiştir. Nötrofiller, granülositler, keratin epitelium hücreleri, makrofajlar ve monositlerin sitoplazmik içeriğinde en fazla bulunan proteindir (Foell ve Roth 2004, Bianchi 2007). Aynı zamanda nötrofilik granülositlerin çözünür sitozolik protein içeriğinin yaklaşık %40-60'ını oluşturur (Fagerholve diğ. 1980, Dale ve diğ. 1988, Edgeworth ve diğ. 1991, Cesaro ve diğ. 2012). Kalprotektinin RA hastalarının sinoviyal sıvılarında kıkırdak harabiyeti ve kemik erozyonunun birincil bölgesinde kıkırdak-pannus birleşme yerindeki (Youssef ve diğ. 1999, Weinblatt ve diğ. 1999) astar tabakasında normalden on kat fazla oranda lokalize olduğu gösterilmiştir (Van Leeuwen ve diğ. 1995, Emery ve diğ. 2010, Cesaro ve diğ. 2012). Özellikle lokal inflamasyon bölgelerinde, aktive olmuş endotelium ve monositlerin etkileşimi sırasında sinoviyal sıvıya serbestleştiği ve artritte lökositlerin transendoteliyal göçünde merkezi bir role sahip olduğu saptanmıştır (Newton ve Hogg 1998, Youssef ve diğ. 1999, Frosch ve diğ. 2000, Ryckman ve diğ. 2003, Foell ve Roth 2004, Hammer ve diğ. 2007, Andreson ve diğ. 2011).

Çalışmamızda da RA hastalarının kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). Kalprotektin 36.5 kDa ağırlığında küçük bir protein olduğu için iltihaplı eklemlerden kana rahatlıkla dağılabilmektedir (Dale ve diğ. 1983). Dolayısıyla eklemlerde inflamatuvar aktivitenin şiddetini doğru bir şekilde yansıtabileceği düşünülmüştür (Adel ve diğ. 2014, Hammer ve diğ. 2007). Kalprotektinin plazmadaki yarı ömrünün yaklaşık 5 saat (Hammer ve diğ. 2007)

olması ve ölçüm yapabilmek için yeterli seviyede olması bir biyobelirteç olarak kullanılması gelecek için umut verici bir yaklaşımdır. Gerçekten de artritli hastalar ile yapılan çalışmalarda, plazma veya serum kalprotektin düzeyleri ile eklem iltihabının klinik ölçümleri arasında olan yüksek ilişki bu yaklaşımı güçlendirmektedir (Ryckman ve diğ. 2003, Hammer ve diğ. 2007, 2011, Andreson ve diğ. 2011, Garcia-Arias ve diğ. 2013, Choi ve diğ. 2015).

Kalprotektin ile fibrinojen ve $\alpha 1$ antitripsin gibi akut faz proteinleri ile de ilişkili bulunmuştur (Berntzen ve diğ. 1991, Brun JG. 1995) ve bir akut faz proteini gibi davrandığı öne sürülmüştür. CRP gibi geleneksel akut faz proteinleri, öncelikle inflamasyon sırasında ortaya çıkan interlökinler tarafından indüksiyon sonrasında, hepatositlerde üretilmektedir. ESH'ı arttıran etkenler arasında infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, travma ve bazı kanser tiplerinin bulunması nedeniyle spesifik olmayan bir parametredir (Morris ve Davey 2001). Bu proteinlerin aksine kalprotektin, inflamasyon esnasında (Brun ve diğ. 1994, 1995, Hammer ve diğ. 2007, 2010, 2011, Adel ve diğ. 2014), inflamatuvar belirteçler (IL-1,6, TNF- α) tarafından sinovyumda üretilmektedir (Andreson ve diğ. 2011). Ayrıca genetik faktörler tarafından da etkilenmemektedir. Böylece, kalprotektinin doğrudan iltihaplı eklemlerde aktive olan lökositlerin miktarını yansıtarak akut faz proteinlerinden farklı bir biyolojik bir belirteç olduğu saptanmıştır (Kane ve diğ. 2003, Hamuryudan 2003, 2007, 2012, Hammer ve diğ. 2007, 2011, Baillet ve diğ. 2010, Garcia-Arias ve diğ. 2013, Adel ve diğ. 2014).

Literatür incelemesi yaptığımızda; bulgularımıza benzer şekilde RA'lı hastalarda kalprotektin yüksekliği diğer araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (Berntzen ve diğ. 1991, Brun ve diğ. 1994, Hammer ve diğ. 2007, 2010, Andreson

ve diğ. 2011, Garcia-Arias ve diğ. 2013, Adel ve diğ. 2014, Choi ve diğ. 2015). Adel ve arkadaşları (2014) 60 RA'lı hastada kalprotektin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Hammer ve arkadaşlarının (2007) 61 RA hastası ile yaptığı çalışmada da kalprotektin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kalprotektin düzeylerindeki bu artış yalnızca RA için özel bir durum mu yoksa diğer artritler seyreden kronik inflamatuvar hastalıklarda da (Juvenil Romatoid Artrit (JRA), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Osteoartrit (OA)) gözlenen bir tablo mudur diye incelediğimizde çok ilginç sonuçlarla karşılaştık. Öncelikle kalprotektin düzeyleri JRA, SLE ve OA hastalarında, kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (Berntzen ve diğ. 1991, Brun ve diğ. 1994, Baillet ve diğ. 2010). Ancak Berntzen HB. ve arkadaşlarının (1991) 41 RA'lı hasta ve 6 OA hastası ile yaptığı çalışma sonuçlarında, kanda ve sinovyal sıvıda OA hastalarına göre RA'da anlamlı derecede yüksek kalprotektin seviyeleri tespit edilmiştir. Benzer şekilde Brun ve arkadaşları 70 RA hastası ile yaptığı çalışmada; kalprotektin değerlerini SLE ve JRA'lı hastalara göre daha yüksek bulmuştur. Bu sonuçlar kalprotektin düzeylerindeki artışın RA'lı hastalara spesifik olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla RA'da daha üstün bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hammer ve arkadaşlarının 145 RA hastası ile yaptığı regresyon analizinde kalprotektini hastalık aktivitesini göstermede etkili kovaryantlardan biri olarak değerlendirmiştir. Kalprotektin ile CRP ve ESH arasındaki yüksek pozitif korelasyon, Hammer ve arkadaşlarının RA hastaları ile ilgili yaptığı diğer çalışmalar ile tutarlı bulunmuştur (Hammer ve diğ. 2007). Yine Hammer ve arkadaşlarının 2010 yılındaki genişletilmiş çalışmasında, 124 RA hastasını 10 yıl süreyle değerlendirmiş

ve regresyon analizinde önceki sonucuna ilave olarak, kalprotektin ile RF ve anti-CCP arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Hammer ve diğ. 2010). İnflamasyon ve serolojik belirteçlerin yüksek korelasyonları ile kalprotektin seviyelerinin ilişkili bulunması biyolojik bir belirteç olarak kalprotektinin kullanılabilceğini açıkça ortaya koymaktadır.

RA'da kalprotektinin rolünü anlamak için kalprotektin ile NO'nun ilişkisini irdelemek gerekir. Çünkü RA'lı hastaların serum ve sinovyal sıvılarında NO düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Farrell ve diğ. 1992, Ueki ve diğ. 1996, Nakamura ve diğ. 2000). Endotoksin, interferon- γ , TNF- α , IL-1 ve IL-2 ile uyarılan; İNOS enziminin NO üretimini 10-1000 kat arttırdığı gösterilmiştir (Ueki ve diğ. 1996). RA'lı hastaların eklemlerinde NO, kondrositlerin matriks üretimini inhibe ederek veya matriks metalloproteinazların aktivasyonuna yol açarak doku yıkımına katkıda bulunur. Aynı zamanda immün cevabı uyararak sitokinlerin (TNF- α , IL-6, 8, 18, IL-1 β) üretimini indükler. Bu nedenle inflamasyonlu eklemlerde üretilen inflamatuvar mediatörlerin önemli bir kavşak molekülü ve düzenleyicisi olarak bilinir (Malemud 2011). Kalprotektinin ERK1/2, JAK/STAT protein kinaz yolu üzerinden NF- $\kappa\beta$ 'nin aktivasyonuna neden olarak iNOS enzimini uyardığı gösterilmiştir (Youssef ve diğ. 1999, Firestein 2006). Bu nedenle kalprotektinin hem doğrudan hem de NO üzerinden proinflamatuvar süreçleri kontrol ettiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da NO düzeyleri RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması ve bu yüksekliğin kalprotektin ile paralel seyretmesi bu ilişkiyi doğrulaması açısından önemlidir.

Çalışmamızda kalprotektin ile CRP, BKS, RF ve NO arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 3.5). Dolayısıyla bu sonuçlar, kalprotektinin diğer

inflamatuvar belirteçlerle birlikte hastalık aktivitesini saptamada etkili olduğunu doğrulamaktadır. Literatür taraması yaptığımızda çalışmamıza benzer şekilde kalprotektin ile CRP (Brun ve diğ. 1994, 1995, Hammer ve diğ. 2007, 2010, 2011, Baillet ve diğ. 2010, Andreson ve diğ. 2011, Holzinger ve diğ. 2012, Garcia-Aarias ve diğ. 2013, Adel ve diğ. 2014, Choi ve diğ. 2015), ESH arasında (Johan ve diğ. 1994, 1995, Hammer ve diğ. 2007, 2010, 2011, Baillet ve diğ. 2010, Holzinger ve diğ. 2012, Garcia-Arias ve diğ. 2013, Adel N. 2014, Choi ve diğ. 2015), RF (Hammer ve diğ. 2007, 2010, Garcia-Arias ve diğ. 2013) ve BKS (Brun ve diğ. 1994, Adel ve diğ. 2014) ve NO arasında pozitif korelasyonlar (Farrell ve diğ. 1992, Stefanovic-Racic 1993, Ueki ve diğ. 1996) gösterilmiştir.

Çalışmamızda yapılan lineer regresyon analizinde kalprotektin düzeyi ile NO ve CRP ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla bu sonuçlar kalprotektin ile inflamasyonun ilişkisini ortaya koyan diğer çalışmaları destekleyen bir bulgudur (Tablo 3.4).

RA'da hastalık aktivitesinin izlenmesi, hasta takibi ve ilaç tedavisine olan cevabı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulardan oluşan bir kombinasyonla takip edilir. RA tedavisinin değerlendirilmesindeki önemli ilerlemelerden birisi de, Avrupa'da kullanılan "Hastalık aktivite skoru" (DAS) gibi klinik değerlendirme sistemlerinin geliştirilmesi ve standart hale getirilmesi olmuştur. Hastalık aktivite skorları, tedavide kullanılan ilaçlara yanıtın değerlendirilmesinde ve ilaç dozlarının ayarlanmasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda da hastalık aktivitesini değerlendirmek için DAS-28 skoru kullanıldı. RA'lı hastalar DAS-28 değerlerine göre iki gruba ayrıldı. $DAS-28 < 2.7$ hastalık aktivitesi düşük grup, $DAS-28 > 5.1$ ise hastalık aktivitesi yüksek grup olarak tanımlandı. Kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesi yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). Aynı zamanda ESH, CRP, BKS, RF ve lenfosit düzeyleri de aynı grupta yüksek bulundu (Tablo 3.3). Bulgularımıza benzer şekilde Adel ve arkadaşları aktif RA'lı hastalarda inaktif RA'lı hastalara kıyasla kalprotektin seviyelerini daha yüksek bulmuştur (Adel ve diğ. 2014). Yine Cerezo ve arkadaşları kalprotektin düzeylerini hastalık aktivitesi yüksek olan grupta, ılımlı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptamıştır. Brun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kalprotektin ile CRP, ESH ve şiş eklem sayısı(SJC) arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Hiç SJC olmayan hastalarda kalprotektin düzeylerini bir veya daha fazla SJC olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. CRP ve ESH düzeylerinde ise bir fark saptayamamıştır. Brun bulgularla kalprotektinin hastalık aktivitesini yansıtmada daha duyarlı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (Brun ve diğ. 1994).

Çalışmamızda kalprotektin ile DAS-28 arasında pozitif korelasyon bulundu. Sonuçlarımıza benzer şekilde birçok çalışma pozitif ilişkinin varlığını doğrulamaktadır (Hammer ve diğ. 2007, Andres ve diğ. 2011, Garci-Arias ve diğ. 2013, Holzinger ve diğ. 2012, Choi ve diğ. 2015). Cerezo ve arkadaşları, multip lineer regresyon analizinde DAS 28'in kalprotektin ile güçlü, CRP ile zayıf ilişkili olduğunu saptamışlar ve böylece kalprotektinin CRP'ye göre inflamasyon derecesini daha iyi yansıtan bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bizim sonuçlarımız yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, kalprotektin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında çok güçlü

bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Dolayısıyla tüm bu sonuçlar, kalprotektin düzeylerinin hastalık aktivitesini izlemede tek başına kullanılabilecek bir belirteç olarak önümüzdeki yıllarda yerini alacağını göstermektedir.

RA hastalarının sağlıklı yaşlılarına kıyasla fiziksel aktivitelerinin daha az olduğu ve aerobik kapasitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Metsios ve diğ. 2008). Kronik hastalıklarda düşük fiziksel aktivite; yaşam süresinin kısalmasına, yaşam kalitesinin düşmesine ve komorbiditelere neden olabilmektedir. Eski yıllarda istirahat etmek, ılımlı, pasif ve ağırlık bindirmeyen egzersizler RA'da önerilen temel non-farmakolojik tedavi yöntemleriydi. Son yıllarda gündeme giren dinamik egzersiz tedavisi, aerobik kapasite ve kas kuvvetini arttırmasına karşın bu egzersizlerin hastalık aktivitesini arttırmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Stewart ve diğ. 2007). Fiziksel egzersizin RA tedavisi için güvenilir, değerli ve ucuz bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Stewart ve diğ. 2007, Metsios ve diğ. 2008, Gustova ve diğ. 2009, Gualano ve diğ. 2011).

Egzersizin RA'lı hastalarda hastalık aktivitesini etkileyip etkilemediği ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Meta analiz çalışmalarında RA'lı hastalarda egzersizin hastalık aktivitesini değiştirmedeğini (Hakkinen ve diğ. 1999, Hassen ve diğ.1993) bildiren az sayıdaki çalışmanın dışında düşük yoğunluklu egzersizin hastalık aktivitesini belirgin şekilde azalttığını gösteren çok sayıda çalışmalarda mevcuttur (Lyngberg ve diğ. 1994, Lyngberg ve diğ. 1988, Wadley ve diğ. 2014). Bizim çalışmamızda da 8 haftalık egzersiz tedavisinin DAS-28 skorunu anlamlı şekilde azalttığını doğrulamaktadır.

Egzersizin öneminin araştırılan çalışmalar arttıkça inflamasyon üzerine olan etkileri hakkında daha çok delil ortaya çıkmaktadır. Egzersiz tedavisinin

proinflamatuvar moleküller üzerine olan etkileri doku ve dolaşımdaki sitokin seviyelerinin değişikliği ile izlenebilir. Bu amaçla sistemik inflamasyonunun belirteçleri olan CRP, ESH, TNF- α , IL-6,8 ve IL-1 β , gibi proinflamatuvar moleküller kullanılmıştır (Stewart ve diğ. 2007, Gustova ve diğ. 2009). Egzersizin inflamasyon üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde: Okita ve arkadaşları 199 RA'lı yaşlı kadın hasta ile yaptığı çalışmada, 2 aylık egzersiz programı sonrasında CRP seviyesinde önemli bir azalma saptamıştır (0,63'ten 0,41 mg/L-1'e düşmüş) (Okita ve diğ 2004). Benzer şekilde Kelley ve arkadaşları 2006 yılında yaptığı çalışmada aerobik egzersizin bir sonucu olarak yetişkin RA hastalarının CRP seviyelerinde %58 oranında bir azalma saptamıştır. Bizim çalışmamızda da CRP düzeylerinin RA'lı hastalarda düşük yoğunluklu egzersiz sonucu anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. CRP düzeyinin egzersiz sonrası %57,8 azalması Okita ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulunmuştur.

Sistemik inflamasyonun yüksek seviyelerde seyrettiği RA'da genellikle egzersiz tedavisi ESH veya hastalık aktivite indeksinde bir azalmayı yansıttığı ve sistemik inflamasyonu azaltarak hastalarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Gustova ve diğ. 2009). Bu bilgiyi doğrular şekilde çalışma sonuçlarımızda da ESH düzeyleri RA'lı hastalarda düşük yoğunluklu egzersiz sonucu anlamlı olarak azalmıştır. Literatürde RA'da egzersizin ESH seviyeleri üzerindeki ilişkisi ile ilgili bizim ile benzer sonuçları bulan çok sayıda çalışma mevcuttur (Van Den Ende ve diğ. 1998, Gustova ve diğ. 2009, Sanford-Smith ve diğ. 1998). RA'da egzersiz tedavisi sonucu geleneksel inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini azalttığını ve egzersizin RA'da etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ispatlamaktadır.

Egzersiz tedavisinin diğer inflamasyonla giden sistemik hastalıklarda, ESH ve CRP dışında kalan sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalara göz attığımızda; Vogiatzis ve arkadaşları sistemik inflamasyonla karakterize kronik obstrüktif pulmoner hastalıkta proinflamatuvar belirteç olan IL-6 düzeylerinin egzersiz sonrasında azaldığını saptamışlardır. Dolayısıyla IL-6 düzeylerinin sistemik inflamasyonda bir azalma ile iyileşmede aracı bir molekül olabileceğini ortaya atmışlardır (Vogiatzis ve diğ. 2007). Troseid ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda, kombine egzersiz uygulanan grupta MCP-1 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemiştir (Troseid ve diğ. 2004). Adamopoulos ve arkadaşları ılımlı olan egzersiz tedavisinin MCP-1 düzeylerini azalttığını bildirmiştir (Adamopoulos ve diğ. 2001). Greiwe ve arkadaşlarının 2001 yılında zayıf yaşlı kişilerde 3 aylık dirençli egzersiz ile iskelet kasında TNF- α seviyelerinde %34 düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir (Greiwe ve diğ. 2001). Gielen ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışma sonuçlarında kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz tedavisini takiben TNF- α (%38), IL-1 β (%48), IL-6 (%42) ve iNOS (%35) düzeylerinde anlamlı derecede bir azalma saptanmıştır. Bu bulgular, düzenli egzersiz tedavisinin inflamasyonu azalttığını açıkça göstermektedir.

Bu sonuçlarının aksine, egzersiz programlarının inflamasyon belirteçlerinin düzeylerini etkilemediğini bildiren çalışmalarda saptanmıştır (Neuberger ve diğ. 1997, Kelley 2006) Kelley G. Ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı bir meta analizde, aerobik egzersiz eğitiminin dolaşımdaki CRP seviyelerini önemli ölçüde değiştirmedini göstermiştir. Neuberger ve arkadaşlarının 1997 yılında 25 RA hastası ile yaptığı çalışma sonucunda ESH seviyelerinde egzersiz sonrası farklılık bulamamıştır (Neuberger ve diğ. 1997). Bu zıt sonuçlar geleneksel inflamatuvar

belirteçlerinin dezavantajlarına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu yüzden ideal bir belirteç arayışının süreceğini işaret etmektedir.

Bunun dışında akut veya yorucu egzersizin proinflamatuvar moleküller üzerinde arttırıcı etkiye sahip olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (Troseid ve diğ. 2004, Gustova ve diğ. 2009). İlginç olarak bazı araştırmacılar egzersiz eğitiminin, CRP ve IL-6 gibi proinflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki seviyelerini azaltabilmesine rağmen, sağlıklı bireylerde IL-1 β ve IL-6 gibi önemli proinflamatuvar moleküllerin, akut egzersiz sonrasında arttığını saptamıştır (Ostrowski ve diğ. 1998, Steensberg ve diğ. 2000). Zorlu egzersizin sağlıklı bireylerde IL-6, 8 ve TNF- α gibi çeşitli kemokin ve sitokinlerin plazma düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Pedersen ve diğ. 2001). Bu sonuçlar düşük yoğunluklu bir egzersiz tedavisi tercih etmek gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu yüzden bizim çalışmamızda da düşük yoğunluklu bir egzersiz tedavisi tercih edilmiştir.

Çalışmamız da NO düzeylerinin RA'lı hastalarda egzersiz tedavisi sonucunda anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. İnflamatuvar süreçlerde düzenleyici bir molekül olan NO'daki bu azalma diğer inflamatuvar parametrelerin düzeylerindeki değişimle (kalprotektin, CRP, ESH ve RF) paralellik göstermiştir. Aynı zamanda bir serbest radikal olarak da değerlendirilen NO'daki bu azalma, RA'lı hastalarda egzersiz sonucu oksidatif stresinde azaldığını düşündürmektedir. Literatürde yapılan çalışmalar da daha çok NO'nun zorlu egzersizdeki artışı oksidatif stress artışıyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla Wadley ve arkadaşlarının 2014 yılında 31 RA hastası ile yaptığı çalışmaya göre; akut egzersizin ardından NO düzeyleri (%27) önemli ölçüde artmıştır. Sonuç olarak NO düzeylerinin zorlu egzersizde arttığını ancak kontrollü bir egzersizde anlamlı şekilde azaldığını söyleyebiliriz. NO azalması

özellikle RA'lı hastalarda proinflamatuvar aktivite üzerine olan etkilerini azaltarak önemli bir düzelme sağladığını göstermektedir.

Tüm bu değerlendirmeler, RA'lı hastalarda inflamatuvar sitokinlerin ve hastalık aktivitesinin arttığını doğrulamaktadır. Hastalarımızın egzersiz tedavisi sonucu hem kalprotektin hem de DAS-28 aktivitelerinin anlamlı olarak azalması son derece dikkat çekici bir bulgudur. Kalprotektinin RA'lı hastalarda sistemik inflamatuvar sitokinlere ve akut faz cevap proteinlerine göre üstünlüğü düşünüldüğünde, tedavi etkinliğinin izlenmesinde daha duyarlı bir belirteç olabileceğini öne sürmek yanlış bir yaklaşım olmaz. Gerçekten de literatürde bu sonucu doğrulayan çok önemli ilaç tedavisi çalışmaları vardır (Andres ve diğ.2011, Choi ve diğ. 2015). Cerezo ve arkadaşları, kalprotektinin TNF- α inhibitörleri de dahil olmak üzere, farklı anti-inflamatuvar terapilere cevap olarak kan ve sinovyal dokuda lokal olarak kalprotektin düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptamıştır (Andres ve diğ.2011).

Benzer şekilde Choi IY ve arkadaşlarının 2015 yılında 170 RA hastası ile yaptığı çalışmada, 86 hastaya adalimumab, 60 hastaya infliximab ve 24 hastaya rituximab ilaçları vererek tedavi sonuçları gözlenmiştir. Başlangıçta 4 ve 16 haftalık tedavi sonrasında kalprotektin sevipleri ölçülmüş ve ilaç tedavisine iyi cevap veren hastaların kalprotektin seviyeleri düşük, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ise yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla kalprotektin sevipleri hastaların tedaviye vereceği yanıtı göstermede iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir(Choi ve diğ. 2015).

Sonuç olarak, çalışmamızda RA'lı hastaların kalprotektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ve hastalık aktivitesini gösteren DAS-28 değeri ile arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu bulgular kalprotektinin RA patogenezinde ve

prognozunda etkili olduğunu doğrulamaktadır. Çalışmamız RA'da önemli bir inflamatuvar belirteç olan kalprotektin değerlerini egzersiz tedavisi sonrası inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Egzersiz tedavisi sonucu hastalık aktivitesinin azalmasına paralel şekilde kalprotektin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Son yıllarda RA'da önemi ve uygulamaları artan egzersiz tedavilerinin etkinliğini izlemeye serum kalprotektin düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılabilmesi kanısındayız.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA'lı hastalarda ve sağlıklı bireylerde kalprotektin düzeylerinin belirlenmesi ve hastalık aktivitesi ile egzersiz tedavisinin izlenmesindeki rolünün araştırılması amacıyla planladığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar ve öneriler elde edilmiştir.

- 1- Çalışmamızda RA'lı hastalarda kalprotektin düzeyleri ve inflamasyon varlığını gösteren parametreler (CRP, RF, ESH, BKS, NO, lenfosit sayısı ve monosit sayısı) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 2- Hastalık aktivitesi artmış RA'lı hastalarda (DAS-28>5.1) kalprotektin düzeyleri ve inflamasyon parametreleri (CRP, RF, ESH, BKS, lenfosit sayısı) düşük hastalık aktivitesine sahip olan gruba göre (DAS-28<2.7) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- 3- RA'lı grupta kalprotektin düzeyleri ile inflamasyon parametreleri arasında (CRP, RF, ESH, BKS ve NO) pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda kalprotektin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir.
- 4- RA grubundaki olgular 8 haftalık düşük yoğunluklu egzersiz tedavisi sonucunda kalprotektin, NO, CRP, RF, ESH ve DAS-28 değerlerinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.

Sonuç olarak kalprotektin düzeylerinin RA'lı hastalarda inflamasyonun varlığını, hastalık aktivitesini gösteren önemli bir parametre olduğu ve inflamatuvar parametrelerle iyi korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. RA'lı hastalarda en önemli sorun olarak bildirilen hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini izlemede ideal bir biyobelirteç ihtiyacı için kalprotektin kullanışlı bir parametre olabileceği kanısındayız. Serum kalprotektin düzeylerinin RA'da uygulanan egzersiz gibi klinik tedavilerin izlenmesindeki etkinliğini ortaya koymak için daha ayrıntılı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- ADAMOPOULOS, S., PARİSSİS, J., KROUPİS, C., GEORGİADİS, M., KARATZAS, D., KARAVOLİAS, G., KONİAVİTOU, K., COATS, A.J., KREMASTİNOS, D.T., 2001. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*.22:791–7.
- ADEL, N., WILLİAM, M., SWAFF, R.A., HASSAN, S., 2014. Serum calprotectin level for diagnosis and detection of disease activity in rheumatoid arthritis. *International Journal of Immunology*.2: 6-10
- AKAR, S., BİRLİK, M., GÜRLER, O., SARI, I., ÖNEN, F., MANİSALI, M., TİRPAN, K., DEMİR, T., MERAL, M., AKKOÇ, N., 2004. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*.22:416-20
- AKDOĞAN, M., AKKUŞ, S., AKKUŞ, F., KOYU, A., 1998. Romatoid Artrit ve Osteoartrozlu Hastalarda Eritrosit Süperoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz ve Katalaz Enzim Düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*.5-2
- AKTAŞ, M., ERÇETİN, N., ÇİMEN, B., KANIK, A., ESKANDARİ, G., ATİK, U. 2004. Westergren Metodu ve Test-1 Cihazı ile Ölçülen Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2: 29-33
- ALAMANOS, Y., DROSOS, A.A., 2005 Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*.4:130-6
- ALBERT, L.J., 2000. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol*.27:564-566
- ANDRES, C, L., MANN H., PECHA O., PLESTİLOVA, L., PAVELKA, K., VENCOVSKY, J., SENOLT, L., 2011. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*.13:122.
- ANDERSSON, K.B Lİ, C., BRENNAN, F.M., 2008. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*.10:204
- ARNETT, F.C., EDWORTHY, S.M., BLOCH, D.A., MCSHANE, D.L., FRIES, J.F., COOPER, N.S., HEALEY, L.A., KAPLAN, S.R., LIANG, M.H., LUTHRA, H.S., MEDSGER, T.A.J., MITCHEL, D.M., NEUSTADT, D.H., PINALS, R.S., SCHALLER, J.G., SHARP, J.T., WİLDER, R.L., HUNDER, G.G., 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.31:315-324
- BAİLLET, A., TROCME, C., BERTHIER, S., ARLOTTO, M., GRANGE, L., CHENAU, J., QUÉTANT, S., SEVE, M., BERGER, F., JUVİN, R., MOREL, F., GAUDİN, P., 2010. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford)* 49: 671–682

- BALSAMO, S., DİNİZ, L.R., DOS SANTOS-NETO, L.L. 2014. Exercise and Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Imaj*.16:57-60
- BARTLETT, S.J., Prof. Dr. Ayhan Dinç (çev. Ed.) 2007. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi. *Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği*. 3.Baskı. Ankara.
- BENDIXEN, M., FRISCH, M., 2003. Risk factors of rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger*.165:1020-3
- BENÍTO-GARCÍA, E., FESKANİCH, D., HU, F.B., MANDL, L.A., KARLSON, E.W.,2007.Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 9:R16
- BERNTZEN, H.B., ÖLMEZ,U., FAGERHOL, M.K., MUNTHE, E., 1991. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 20: 74 82
- BİANCHİ, M.E.,2007. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger.*Journal of Leukocyte Biology*.81
- BİVALACQUA TJ., CHAMPİON HC., HELLSTROM WJG.2002. Implications of nitric oxide synthases isoforms in the pathophysiology of peyronie’s disease.*Int. J. Imp.Res*14:345-352
- BRENNAN, F.M., 1994. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1994;97:1-3
- BROOKS, P.M.,1991. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. *N Engl J Med*. 324: 1716-1725
- BROTHERS GB, HADLER NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol*. 1983;10:471-474.
- BRUN, J.G., JONSSON, R., HOGA, H.J., 1994. Measurement of plasma calprotectin as an indicator of Arthritis and Disease Activity in patients with Inflammatory Rheumatic Disease. *J. Rheumatol*.21:733-8
- BRUN, J.G., NİLSEN, S., KVALE, G..1995. Breast feeding, otherreproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *Br J Rheumatol*.34:542–6
- CESARO, A., ANCERİZ, N., PLANTE, A., NATHALİE PAGE, N., TARDİF, M.R., TESSİER, P.A., 2012. An Inflammation Loop Orchestrated by S100A9 and Calprotectin Is Critical for Development of Arthritis.*PLoS One*.7: 45478
- CHAMPAİBOON, C., SAPPİNGTON, K.J., GUENTHER, B.D., ROSS, K.F., HERZBERG, M.C., 2009.Calprotectin S100A9 calcium-binding loops I and II are essential for keratinocyte resistance to bacterial invasion. *J Biol Chem*. 284:7078-90
- CHOİ,I.Y., GERLAG, D.M., HERENİUS,M.J.,THURLİNGS, R.M.,WİJBRANDTS,C.A., FOELL,D., VOGL,T., ROTH,J., TAK,P.P., HOLZİNGER, D.,2015.MRP8/14 serum levels as a strong predictorof response to biological treatments in patientswith rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.74:499–505

- CRİSSWELL, L.A., SAAG, S.D., 2006. Smoking Interacts with Genetic Risk Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis among Older Caucasian Women. *Ann Rheum Dis.*65:1163-7
- CURKOVİĆ, B., BABİĆ-NAGLIĆ, D., DURRIĞL, T., İANİSEVIĆ, G., 1996.The prognosis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam.*43:10-5
- CURRAN, R.D., BİLLİAR, T.R., STUEHR, D.J., OCHOA, J.B., HARBRECHT, B.G., FLİNT, S.G., SİMMONS, R.L.,1990. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg.* 212: 462-71
- ÇİMEN, F., ULUKAVAK, ÇİFTÇİ, T., DULKAR DURSUN, G., 2001. Romatoid Artrite Bağlı Plöropulmoner Tutulumu Bir Örnek: Romatoid Plevral Efüzyon (Bir Olgu Nedeniyle)*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA.*Solunum Hastalıkları. 12:233-237
- DALE,I., FAGERHOL, M.K., NAESGAARD, I., 1983.Purification and Partial Characterization of a Highly Immunogenic Human Leukocyte Protein, the L1 Antigen. *Eur. J. Biochem.*134, 1-6
- DAVIS, D., CHARLES,P.J., POTTER, A.,FELDMANN, M., MAINİ RN, ELLİOTT, M.J.,1997.Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis;in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade.*Br J Rheumatol.*36:950-956
- DE JONGE.N., SEWKARANSİNG, I., SLİNGER, J., RIJSDİJK, J.J.,2000. Erythrocyte sedimentation rate by the test-1 analyzer. *Clin Chem.* 46:881-2
- DEVULDER, J.E., 2002.Could nitric oxide be an important mediator in opioid tolerance and morphine side effects? *J Clin Anesth.* 4:81-2
- DİNARELLO, C.A., 2002. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 20:1S-13S
- DONATO, R., 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EFhand type with intracellular and extracellular functional roles.*Int J Biochem CellBiol.* 33:637-68
- DONATO,R.,CANNON, B.R., SORCİ, G., RIUZZİ, F., HSU,K., WEBER, D.J.,GECZY, C.L., 2013. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.*13:24–57
- DRENTH, J.P., VAN UUM, S.H., VAN DEUREN, M., 1995. Endurance run increased circulating IL-6 and IL-1 ra but down-regulates ex vivo TNF- α and IL-1 β production. *J Appl Physiol.*79:1497-503
- DUSTİNG, G.J., 1996.Nitric oxide in coronary artery disease, roles in atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure. *EXS.*76: 33-35
- EDGEWORTH J, GORMAN M, BENNETT R, FREEMONT P, HOGG N., 1991. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.*266:7706–13

- EMERY, P., DEODHAR, A., RIGBY, W.F., ISAACS, J.D. COMBE, B., A
J, RACEWICZ, A.J., LATINIŠ, K., ABUD-
MENDOZA, C., SZCZEPANSKI, L.J., ROSCHMANN, R.A., CHENA., ARMSTRO
NG, G.K., DOUGLASS, W., TYRRELL, H., 2010. Efficiency and safety of different
doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in
patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an
inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficiency in
MTX Inadequate Responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 69:1629–1635
- ERGİN, S. 2000. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova. Prof. Dr. Yeşim Gökçe
Kutsal (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti,
Ankara. 1549-1576
- ERTENLİ, İ., 2000. Romatoid Artrit Romatizmal Hastalıklara Giriş. 97-101
- ERTENLİ, İ., 2003. Prospect Tıp Dergisi. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 5:3
- FAGERHOL, M.K., DALE, I., ANDERSSON, T., 1980. A radioimmunoassay for a
granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur
Physiopathol Respir*. 16:273-82
- FAGERHOL, M.K., DALE, I., ANDERSSON, T., 1980. Release and quantitation of a
leucocyte derived protein (L1). *Scan J Haematol*. 24: 393-398.
- FARRELL, A.J., BLAKE, D.R., PALMER, R.M., MONCADA, S., 1992. Increased
concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased
nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 51:1219–1222
- FLEMING A, CROWN JM, CORBETT M., 1976. Early rheumatoid disease. I. Onset
II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 35:357-363
- FIRESTEIN, GS. 2006. Romatoid artrit, ed: Haris E, Budd R C, Firestein G S, Gonoves M C,
Romatoloji, 7. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 996-1043
- FOELL, D., ROTH, J., 2004. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune
disease. *Arthritis Rheum* 50: 3762–3771
- FROSCH, M., STREY, A., VOGL, T., WULFFRAAT, N.M., KUIS, W., SUNDERKO,
C., HARMS T.E., SORG, C., ROTH, J., 2000. Myeloid-related proteins 8 and 14
are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated
endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in
pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism*.
43:3;628–637
- FROSTELL, C., FRATACCI, M.D., WAIN, J.C., JONES, R., ZAPOL, W.M., 1991. Inhaled
nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary
vasoconstriction. *Circulation*. 83:2038-2047
- FUKUMURA, D., KASHIWAGI, S., JAIN, R.K., 2006. The role of nitric oxide in tumour
progression. *Nat Rev Cancer*. 6: 521-534
- FURCHGOTT, R.F., ZAWADZKI, J.V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the
relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 288:373-6

- GARCIA-ARIAS, M., PASCUAL-SALCEDO, D., RAMÍRO, S., UEBERSCHLAG, M.E., JERMANN, T.M., CARA, C., MARTIN-MOLA, E., BALSÀ, A., 2013. Calprotectin in Rheumatoid Arthritis Association with Disease Activity in a Cross-Sectional and a Longitudinal Cohort. *Published online*.
- GEBHARDT, C., NEMETH, J., ANGEL, P., HESS, J., 2006. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol.* 72:1622-31
- GRAG, U.C., HASSÍD, A., 1989. Nitric oxide-generating vasodilators and 8- bromocyclic guanosine monophosphate inhibits mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J.Clin.Invest.* 83:1774-1777
- GREIWE, J.S., CHENG, B., RUBÍN, D.C., YARASHESKÍ, K.E., SEMENKOVÍCH, C.F., 2001. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J.* 15:475-482
- GRUETTER CA., BARRY BK., McNAMARA DB., GRUETTER DY., KADOWÍTZ PJ., IGNARRO L. 1979. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine . *J.Cyclic Nucleotide res.* 5: 211-244
- GUALANO B, PÍNTO AL, PERONDÍ MB, ROSCHEL H, SALLUM AM, HAYASHÍ AP, SOLÍS MY, SÍLVA CA. 2011. Therapeutic effects of exercise training in patients with pediatric rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol.* 51:490-6
- GUSTAVO, A., LUNDBERG, I.E., LUNDBERG, N., 2009. Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Current Opinion in Rheumatology.* 21:599-603
- HAKKINEN, A., SOKKA, T., KOTANIEMI, A., KAUTIAINEN, H., JAPPINEN, I., LAITINEN, L., HANNONEN, P., 1999. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol.* 26:1257-63.
- HANSEN, T.M., HANSEN, G., LANGGAARD, A.M., RASMUSSEN, J.O., 1993. Longterm physical training in rheumatoid arthritis. A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol.* 22:107-12.
- HAMMER, H.B., ODEGARD, S., FAGERHOL, M.K., LANDEWE, R., VAN DER HEIJDE, D., UHLÍG, T., MOWINCKEL, P., KVIEN, T.K., 2007. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 66: 1093-1097
- HAMMER, H.B., ODEGARD, S., SYVERSEN, S.W., LANDEWE, R., VAN DER HEIJDE, D., UHLÍG, T., MOWINCKEL, P., KVIEN, T.K., 2010. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 69:150-154
- HAMMER, H.B., FAGERHOL, M.K., WIEN, T.N., KVIEN, T.K., 2011. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 13:R178

- HAMURYUDAN, V., 2003. Romatoid Artrit İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Romatolojik Hastalıklar. *Sempozyum Dizisi*. 34;19-29
- HAMURYUDAN V., 2007. Romatoid Artrit İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları *Sempozyum Dizisi*.55:69-86
- HAMURYUDAN, V., 2012. Romatoid Artrit in İlişin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları. 419-3:2497-2505
- HERMANİ, A., HESS, J., DE SERVİ, B., MEDUNJANİN, S., GROBHOLZ, R., TROJAN, L., ANGEL, P., MAYER, D., 2005. Calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 as novel diagnostic markers in human prostate cancer. *Clin Cancer Res*.11:5146-52
- HOCHBERG, M.C., SILMAN, A.J., SMOLEN, J.S., 2003. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. *Third edition*. 1:781-792
- HOFMANN, MA., DRURY, S., FU, C., QU, W., TAGUCHİ, A., LU, Y., AVILA, C., KAMBHAM, N., BIERHAUS, A., NAWROTH, P., NEURATH, MF., SLATTERY, T., BEACH, D., MCCLARY, J., NAGASHİMA, M., MORSER, J., STERN, D., SCHMİDT, AM., 1999. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*.97:889-901.
- HOLZİNGER, D., FROSCHE, M., KASTRUP, A., PRİNCE, F.H.M., OTTEN, M.O., LISETTE W A VAN SUİJLEKOM-SMİT, L.W.A.V., CATE, R., HOPPENREİJS, E.P.A.H., SANDRA HANSMANN, S., MONCRIEFFE, H., URSU, S., WEDDERBURN, L.R., ROTH, J., FOELL, D., WİTTKOWSKI, H., 2012. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 71:974-980
- HUBER, L.C., O. DİSTLER, O., I. TARNER, I., GAY, R.E., GAY, S., PAP, T., 2006. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 45:669-675
- ISAKSEN, B., FAGERHOL, M.K., 2001. Calprotektin inhibits matrix metalloproteinase by sequestration of zinc. *Mol Pathol*. 54:289-92
- ISHIKAWA, K., NAKAGAWA, A., TANAKA, I., SUZUKI, M., NISHIHARA., 2000. protein family, by MAD phasing at 1.9 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 56:559-66
- IVERSEN, M.D., BRANDENSTEİN, J.S. 2012. Do dynamic strengthening and aerobic capacity exercises reduce pain and improve functional outcomes and strength in people with established rheumatoid arthritis? *Physical Therapy*. 92:1251-7
- JACKSON, C.J., SCHRİBER, L., 2003. Angiogenesis in rheumatoid arthritis, ed: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen AJ, Weinblatt M E, Rheumatology, 3.baskı, Mosby, Spain. 851-884

- JERALA, R., 2007. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol.* 297:353-63
- JRINDFLEISCH, JA., MULLER, D., 2005. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis *American Family Physician* 72:1038-1047
- KANE, D., ROTH, J., FROSCHE, M., VOGL, T., BARRY BRESNĪHAN, B., OLĪVER FĪTZGERALD, O., 2003. Increased Perivascular Synovial Membrane Expression of Myeloid-Related Proteins in Psoriatic Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 48: 6:1676–1685
- KELLEY WN; HARRĪS ED, RUDDY S, SLEDGE CB., 1997. Text book of rheumatology. *Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company.* 851-951.
- KELLEY, G. A., and K. S. KELLEY., 2006. Effects of aerobic exercise on Creatine protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 55:1500–1507
- KERKHOFF, C., SORG, C., TANDON, N.N., NACKEN, W., 2001. Interaction of S100A8/S100A9-arachidonic acid complexes with the scavenger receptor CD36 may facilitate fatty acid uptake by endothelial cells. *Biochemistry.* 40:241-8
- KĪNNE, RW., BRAUER, R., STUHLMŪLLER, B., PALOMBO-KĪNNE, E., BURMESTER, G.R., 2000. Macrophages in rheumatoid arthritis *Arthritis Res.* 2:189–202
- KLEĪNEGGER, C.L, STOECKEL, D.C, KURAGO, Z.B., 2001. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surg Oral Pathol Oral Endod.* 92:62-7
- KOLB, H., KOLB-BACHOFEN, V., 1998. Nitric oxide in autoimmune disease: Cytotoxic or regulatory mediator? *Immunol Today.* 19: 556-561
- KONTTĪNEN, Y.T., LĪ T.F., HUKKANEN, M., MA, J., XU, J.W., VĪRTANEN, I., 2000. Fibroblast biology. Signals targeting the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res* 2: 348– 355
- KOURĪ, T., PETERSON, J., RHODES, G., AHO, K., PALOSUO, T., HELĪÖVAARA, M., ISOMAKĪ, H., VON ESSEN, R., VAUGHAN, J.H., 1990. Antibodies to synthetic peptides from Epstein– Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol.* 17:1442-1449
- KRĪSTOF, A.S., GOLDBERG, P., LAUBACH, V., HUSSAĪN, S.N.A., 1998. Role of inducible nitric oxide synthase in endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 158: 1883-1889
- KUMAR, V., ABBAS, K., FAUSTO, N., MĪCHELL, R.N., 2010. Rheumatoid Arthritis and scleroderma in *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease* by Saunders, an imprint of Elsevier *Inc.* 3121-5

- LASKIN, D.L., HECK, D.E., LASKIN, J.D., 1998. Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity. *Toxicology Letters*. 102:289-293
- LIAO, H., WU, J., KUHN, E., CHIN, W., CHANG, B., JONES, M.D., O'NEIL, S., CLAUSER, KR., KARL, J., HASLER, F., ROUBENOFF, R., ZOLG, W., GÜLD, B.C., 2004. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.50:3792–3803
- LOWENSTEIN, C.J., DINERMAN, J.L., SNYDER, S.H., 1994. Nitric oxide: A physiologic Messenger. *Ann Intern Med*.120:227-37
- LYNGBERG, K.K., HARREBY, M., BENTZEN, H., FROST, B., DANNEŠKİOLD-SAMSOE, B., 1994. Elderly rheumatoid arthritis patients on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil*.75:1189–95
- LYNGBERG, K.K., DANNEŠKİOLD-SAMSOE, B., HALSKOV, O., 1988. The effect of physical training on patients with rheumatoid arthritis: changes in disease activity, muscle strength and aerobic capacity. A clinically controlled minimized cross over study. *Clin Exp Rheumatol*;6:253–60
- MACGREGOR, AJ., SNIEDER, H., RIGBY, AS., KOSKENVUO, M., KAPRIO, J., AHO, K., SILMAN, AJ., 2000. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatism*. 43;30–37
- MALEMUD, C.J., 2011. Myeloid-Related Protein Activity in Rheumatoid Arthritis. *SAGE-Hindawi Access to Research International Journal of Inflammation*. 580295
- MANOLAKİS, A.C., KAPSORİTAKİS, A.N., TİAKA, E.K., POTAMİANOS, S.P., 2011. Calprotectin, calgranulin C, and other members of the s100 protein family in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*.56:1601-1611
- MARENHOLZ, I., C.W. HEİZMANN, and G. FRİTZ. 2004. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of thenomenclature). *Biochem Biophys Res Commun*.322:1111-22
- MARLETTE, M.A., 1994. Approaches toward selective inhibition of nitric oxide synthase. *J Med Chem*.37:1899-907
- MELLBYE, O.J., FORRE, O., MOLLNES, T.E., KVARNES, L., 1991. Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis*.50:909-912
- METSİOS, G.S., STAVROPOULOS-KALİNOGLOU, A., VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J.J.C.S., TREHARNE, G.J., PANOULAS, V.F., DOUGLAS, K.M.J., KOUTEDAKİS, Y., KİTAS, G.D., 2008. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology*.47:239–248
- MIYAKE, K., 2006. Roles for accessory molecules in microbial recognition by Toll-like receptors. *J Endotoxin Res*.12:195-204

- MİNNOCK, P., FITZGERALD, O., BRESNĪHAN, B., 2003. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status *Rheumatology*. 42:995–1000
- MONCADA, S., PALMER, R.M., HIGGS, E.A., 1991. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*.43:109-142
- MONTAGNANA, M., DANESE, E., LĪPPĪ, G., 2014. Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review. *Clin Biochem*.47:996-1001
- MOORE, B.W., 1995. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*.19:739-44
- MOROZ, O.V., ANTSON, A.A., DODSON, E.J., BURRELL, H.J., GRĪST, S.J., MAĪTLAND, N.J., DODSON, G.G., WĪLSON, K.S., LUKANĪSĪN, E., BRONSTEĪN, I.B., 2002. The structure of S100A12 in a hexameric form and its proposed role in receptor signalling. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*.58:407-13
- MORRĪS, M.W., DAVEY, R.D., 2001. Basic examination of blood. In: Henry JB. Clinical Diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 479-519
- MURAO, S., COLLART, F.R., HUBERMAN, E., 1989. A protein containing the cystic fibrosis antigen is an inhibitor of protein kinases. *J Biol Chem*.264:8356-60
- NACKEN, W., MOOREN, F.C., MANĪTZ, M.P., BODE, G., SORG, C., KERKHODD, C., 2005. S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol*.37:1241-53
- NACKEN, W., ROTH, J., SORG, C., KERKHOFF, C., 2003. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microsc Res Tech* 60: 569–580
- NAKAMURA, H., UEKĪ, Y., SAKĪTO, S., MATSUMOTO, K., YANO, M., MĪYAKE, S., TOMĪNAGA, Y., EGUCHĪ, K., 2000. Clinical effects of actarit in rheumatoid arthritis: improvement of early disease activity mediated by reduction of serum concentrations of nitric oxide. *Clin Exp Rheumatol*.18:445-50
- NATHAN, C., 1997. Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? *J Clin Invest*.100: 2417-2423
- NATHAN C., XĪE QW.1994. Nitric oxide synthases. Roles, tolls and controls. *Cell*.78: 915-918
- NELSON, J.L., KATHLEEN, M.D., HUGHES, A., ANAJANE, B.S., SMĪTH, G., BRENDA, M.A., NISPEROS, B., ANN, B.S.M.T., BRANHCHAUD, M., JOHN, B.S., HANSEN, A., 2014. Maternal-Fetal Disparity in HLA Class II Alloantigens and The Pregnancy- Induced Amelioration Of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal Of Medicine*.7

- NEPOM, G.T., BYERS, P., SEYFRİED, C., HEALEY, L.A., WİLSKE, K.R., STAGE, D., NEPOM, B.S., 1989. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *32*:15-21.
- NEUBERGER, G.B., PRESS, A.N., LİNDSEY, H.B., HİNTON, R., CAGLE, P.E., CARLSON, K., SCOTT, S., DAHL, J., KRAMER, B., 1997. Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Res Nurs Health*. 20:195–204
- NEWTON, R.A, HOGG, N., 1998. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol* 160:1427–1435
- NİSAPAKULTORN, K., ROSS, K.F., HELZBERG, M.C., 2001. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infect Immun*. 69;3692-6
- O'Dell J.R., 2011. Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders. 341-7:2003-2014
- ÖĞUZ, H., 1992. Romatizmal Ağrılar Atlas Tıp Kitabevi. Konya. 368-421
- OKITA, K., H. NISHIJIMA, T., MURAKAMI, NAGAI, T., MORİTA, N., YONEZAWA, K., İZUKA, K., KAWAGUCHİ, H., KİTABATAKE, A., 2004. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24:1868–1873
- OSTROWSKİ, K., ROHDE, T., ZACHO, M., ASP, S., PEDERSEN, B.K., 1998. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol*. 508:949–953.
- ÖZKAN, M., 2003. Yükseköğretim D. Nitrik oksit ve akciğer. *Toraks dergisi*. 4:88-9
- PALEOLOG, M.E., MİOTLA, J.M., 1998/1999. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Review, Angiogenesis*; 2: 295-307
- PALMER, R.M.J., ASHTON, D.S., MONCADA, S., 1988. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 333: 664-6
- PEDERSEN, B.K., STEENBERG, A., FİSCHER, C., KELLER, C., OSTROWSKİ, K., SCHJERLİNG, P., 2001. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev*. 7:18–31
- PETER, E., 2000. Lipsky Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe 1928-1937
- RADOMSKİ, M.W., PALMER, R.M., MONCADA, S., 1987. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*. 2:1057-1058
- RAGAN, C., FARRİNGTON, E., 1999. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *Jama* .2:16
- RAMMES, A., ROTH, J., GOEBELER, M., KLEMPT, M., HARMANN, M., SORG, C., 1997. Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway. *J Biol Chem*. 272:9496-502

- RAVASÌ, T., HSU, K., GOYETTE, J., SCHRODER, K., YANG, Z., RAHİMİ, F., MİRANDA, L.P., ALEWOOD, P.F., HUME, D.A., GECZY, C., 2004. Probing the S100 protein family through genomic and functional analysis. *Genomics*. 84:10-22.
- RHODES, B., MERRIMAN, M.E., HARRISON, A., NISSEN, M.J., SMITH, M., STAMP, L., STEER, S., MERRIMAN, T.R., VYSE, T.J., 2010. A Genetic Association Study of Serum Acute-Phase C-Reactive Protein Levels in Rheumatoid Arthritis: Implications for Clinical Interpretation. *PLoS Medicine*. 7:9
- RİNDFLEİSCH, J.A., MULLER, D., 2005. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*. 72:1038-1047
- ROBINSON, M.J., TESSİER, P., POULSOM, R., HOGG, N., 2002. The S100 family heterodimer, MRP-8/14, binds with high affinity to heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans on endothelial cells. *J Biol Chem*. 277:3658-65
- ROTH, J., BURWINKEL, F., VAN DEN BOS, C., GOEBELER, M., VOLLMER, E., SORG, C., 1993. MRP8 and MRP14, S-100-like proteins associated with myeloid differentiation, are translocated to plasma membrane and intermediate filaments in a calcium-dependent manner. *Blood*. 15;82:1875-83
- RUGTVEİT, J., BRANDZOE, P., HALSTENSEN, T.S., FAUSA, D., SCOTT, H., 1994. Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease; apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut*. 35:669-74
- RUIZ-ESQUİDE, V., SANMARTÌ, R., 2012. Tobacco and Other Environmental Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 8:342-350
- RYCKMAN, C., McCROLL, SR., VANDAL, K., MEDİCİS, R., LUSSİER, A., POUHELLE, PE., TESSİER, P.A., 2003a. Role of S100A8 and S100A9 in neutrophil recruitment in response to monosodium urate monohydrate crystals in the air-pouch model of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 48: 2310-2320
- RYCKMAN, C., VANDAL, K., ROULEAU, P., TALBOT, M., TESSİER, P.A., 2003b. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. *J Immunol*. 170:3233-3242
- SACK, U., KİNNER, R., MARX, T., HEPPT, P., BENDER, S., 1993. EMMRİCH F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol İnt*. 13:45-51.
- SANFORD-SMİTH S, MACKAY-LYONS M, NUNES-CLEMENT S., 1998. Therapeutic benefit of aquaerobics for individuals with Rheumatoid Arthritis. *Physiother Canada*. 50:40-6
- SANTAMARÌA-KİSİEL, L., RİNTALA-DEMPSEY, A.C., SHAW, G.S., 2006. Calcium-dependent and - independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J*. 396:201-14

- SATTAR, N., MCCAREY, D.W., CAPELL, H., MCINNES, I.B., 2003. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*.108:2957-63
- SCARVELL, J, ELKINS, M.R. 2011. Aerobic exercise is beneficial for people with rheumatoid arthritis. *Br Jports Med*. 45:1008-9
- SHIBATA, F., ITO, A., OHKUMA, Y., MITSUI, K., 2005. Mitogenic activity of S100A9 (MRP-14). *Biol Pharm Bull* 28: 2312–2314
- SIPPONEN, T., KOLHO, K.L.,2015. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*
- SNAITH, M.L., Prof.Dr. Ömer Kuru (Çev. Ed.) 2004. Romatolojinin ABC'si. *BMJ Publishing Group Ltd.Üçüncü Baskı*.
- SILMAN, AJ., PEARSON, JE., 2002. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.*Arthritis Res*.4:S265-S272
- STEFANOVIC-RACIC, M., STADLER, J., EVANS, C.H.,1993. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum*36:1036-44
- STEINBAKK, M., NAESS-ANDRESEN, C.F., LINGAAS, E., DALE. I., BRANDTZAEG, P., FAGERHOL, M.K., 1990. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet*. 336:763-5
- STEENSBERG, A., VAN HALL, G., OSADA, T., SACCHETTI, M., SALTIN,B.,KLARLUND, PEDERSEN, B., 2000. Production of interleukin-6in contracting human skeletal muscles can account for the exerciseinducedincrease in plasma interleukin-6. *J Physiol*.529:237–242
- STEWART, L.K., FLYNN, M.G., CAMPBELL, W.W.,CRAIG, B.A., ROBINSON, J.P.,TIMMERMAN, K.L.,MCFARLIN, B.K., COEN, P.M.,TALBERT, E., 2007. The Influence Exercise Training on Inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*
- SYMMONS, D.P., 2002. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.16:707-22
- SYMMONS, D.P., BANKHEAD, C.R., HARRISON, B.J., BRENNAN, P., BARRETT, E.M.,SCOTT, D.G., SILMAN, A.J., 1997. Blood transfusion, smoking, and obesityas risk factors for the development of rheumatoid arthritis:results from a primary care-based incident case-control studyin Norfolk, England.*Arthritis Rheum*. 40:1955-1961
- THEODORA, P.M., ELIELAND. V., VAN DEN ENDE, C.H. 2011. Nopharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*.23:259-264
- THOMSON, W., HARRISON, B., OLLIER, B.,WILES, N., PAYTON, T.,BARRETT,J.,SYMMONS, D., SILMAN, A., 1999. Quantifying the exact role of HLA–DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis. American College of Rheumatology.*Arthritis & Rheumatism*. 42:4;757–762

- TSUCHIYA, N., ENDO, T., SHIOTA, M., 1994. Distribution of glycosylation abnormality among serum Ig G subclasses from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol.*70: 47
- TURESSON, C., FALLON, W.M.O., CROWSON, C.S., GABRIEL, S.E., MATTESON, E.L., 2003. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.*62:722–727
- TROSEID, M., LAPPEGA, K.T., CLAUDIĆ, T., DAMA, J.K., MORKRÍD, L., BRENDBERG, R., MOLLNES, T.E., 2004. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal.*25,349–355.
- UEKÍ, Y., MIYAKE, S., TOMINAGA, Y., EGUCHI, K., 1996. Increased nitric oxide levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*23:230-6
- ULUGOL, A., ARÍKAN, E., DOST, T., DOKMECI, D., KARADAĞ, C.H., DOKMECI, I., 2000. The role of nitric oxide in the protective effect of insulin against pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Neurosci Res Commun.* 26:87-91
- UYSAL, G., YÜKSEL, G., SİNAV, B., YÜKSEL, S., UYSAL, H., 1999. Cerebrospinal fluid nitric oxide levels in childhood bacterial meningitis. *Skand J Infect Dis.*31:518-2
- VALLANCE, P., MONCADA, S., 1993. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New horizons.*1: 77-87
- VAN DEN ENDE, C.H.M., VLIELAND, T.P.M.V., MUNNEKE, M., HAZES, J.M.W., 1998. DYNAMIC EXERCISE THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW. *British Journal of Rheumatology* 37:677–687
- VAN LENT, P.L., GREVERS, L., BLOM, A.B., SLOETJES, A., MORT, J.S., VOGL, T., NACKEN, W., VAN DEN BREG, W.B., ROTH, J., 2008. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.*67:1750-1758
- VANE, J.R., 1996. Mechanisms of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol*35:1-3
- VAN LEEUWEN, M.A., WESTRA, J., LIMBURG, P.C., VAN RIEL, P.L.C.M., RIJSWIJK M.H., 1995. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* . 54: 674-677
- WADLEY AJ, VELDHUIJZEN VAN ZANTEN JJ, STAVROPOULOS-KALINOGLU A, METSÍOS GS, SMITH JP, KITAS GD, ALDRED S. 2014. Three months of

- moderate-intensity exercise reduced plasma 3-nitrotyrosine in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Appl Physiol.* 114:1483-92
- VIEMANN, D., BARCZYK, K., VOGL, T., FISCHEK, U., SUNDERKÖTTER, C., SCHULZE-OSTHOFF, K., ROTH, J., 2007. MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood.* 109:2453-60
- VOGIATZIS, I., STRATAKOS, G., SIMOES, D.C., TERZIS, G., GEORGIADOU, O., ROUSSOS, C., ZAKYNTHINOS, S. 2007. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax.* 62:950-6
- VOGL, T., LUDWIG, S., GOEBELER, M., STREY, A., THOREY, I.S., REICHELT, R., FOELL, D., GERKE, V., MANITZ, M.P., NACKEN, W., WERNER, S., SORG, C., RITH, J., 2004. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood.* 104:4260-4268
- VOGL, T., EISENBLATTER, M., VOLLER, T., ZENKER, S., HERMANN, S., VAN LENT, P., FAUST, A., GEYER, C., PETERSEN, B., ROEBROCK, K., SCHAFERS, M., BREMER, C., ROTH, J., 2014. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun.* 6:5:4593
- VOULGARIS, P.V., KOLIOS, G., 1999. Papadopoulos Gk et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 92:153-160
- WADLEY, A.J., VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J.J.C.S., STAVROPOULOS KALINOGLU, A., METSIOS, G.S., SMITH, J.P., KITAS, G.D., ALDRED, S., 2014. Three months of moderate-intensity exercise reduced plasma 3-nitrotyrosine in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Appl Physiol.* 114:1483-1492
- WALKER, W.C., WRIGHT, V., 1968. Pulmonary lesions and RA. *Medicine.* 47: 501-520.
- WEINBLATT, M.E., KREMER, J.M., COBLYN, J.S., MAIER, A.L., HELFGOTT, S.M., MORRELL, M., BYRNE, V.M., KAYMAKCIAN, M.V., STRAND, V., 1999. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 42: 1322-1328
- WEINBERGER, B., FAKHRZADEH, L., HECK, D.E., LASKIN, J.D., GARDNER, C.R., LASKIN, D.L., 1998. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med.* 158: 931-938
- WEYAND, C.M., XIE, C., GORONZY, J.J., 1992. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 89:2033-9
- XIE, J., BURZ, D.S., HE, W., BRONSTEIN, I.B., LEDNEV, I., SHEKHTMAN, A., 2007. Hexameric calgranulin C (S100A12) binds to the receptor for advanced glycosylated end products (RAGE) using symmetric hydrophobic target-binding patches. *J Biol Chem.* 282:4218-31

- YANG, J.J., KETTRITZ, R., FALK, R.J., JENNETTE, J.C., GAÏDO, M.L., 1996. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol.*149: 1617-1626
- YOUSSEF P, ROTH J, FROSCH M, COSTELLO P, FITZGERALD O, SORG C, BRESNĪHAN B.,1999. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol* 26: 2523–2528.
- ZALĪ, H., MARASHĪ, S.A., REZAEĪ-TAVĪRANĪ, M., TOOSSĪ, P., RAHMATĪ-ROODSARĪ, M., SHOKRGOZAR, M.A.,2007. On the mechanism of apoptosis-including activity of human calprotektin: Zinc sequestration, induction f a signaling pathway or something else? *Med Hypotheses.* 68;1012-5

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: AYŞE ACAR	Uyruğu: TC
Doğum Yeri: Gelibolu/Çanakkale	Doğum Tarihi: 02/07/1989
Tel: 0-541 5324883	E posta: ayse_aayse@hotmail.com
Yabancı Dil: İngilizce	Medeni Durumu: Bekar

Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise / Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2012-2015
Fakülte	Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji	2008-2012
Lise	Tuğlacılar Anadolu Lisesi	2004 -2007
Lise	Gelibolu Anadolu Lisesi	2003-2004

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi

Yayın ve/veya Bildiriler:

1. Celik, Guzel, E., Bakkal, E., Guzel, S., Eroglu, H.E., Acar, A., Kuçukyalcin, V., Topcu, B. (2014) Can low brain-derived neurotrophic factor levels be a marker of the presence of depression in obese women? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 10:2079-86
2. Boyuk, B., Degirmencioglu, S., Atalay, H., Guzel, S., Acar, A., Celebi, A., Ekizoglu, I., Simsek, C. (2014) Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 10.1155
3. Kiziler, A.R., Aydemir, B., Guzel, S., Yazici, C.M., Gulyasar, T., Malkoc, E., Acar, A. (2015) Comparison of Before and After Varicocele Levels of Trace Elements, Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Malondialdehyde in the Seminal Plasma and Peripheral and Spermatic Veins. *Biol Trace Elem Res.*

