



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ÜRİK ASİT
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ ÜZERİNE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ümit AYDIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN

ISPARTA - 2025

BEYAN

“Romatoid Artritli Hastalarda Ürik Asit Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi Üzerine İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgilere ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar dizinine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Ümit AYDIN

Danışman

Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmemde emeği olan, hekimlik bilgi ve becerilerimizi arttırmamız için çabalayan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum başta saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Altuğ ŐENOL olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca herhangi bir Őey öğrenmeme vesile olmuş herkese, bu zorlu süreçte benden desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Dr.Elif YILMAZ AYDIN ve canım annem Nurten AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit AYDIN

Isparta - 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Romatoid Artrit Tanımlaması.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez	3
2.1.5. Klinik Bulgular	4
2.1.5.1. Erken Klinik	4
2.1.5.2. Eklem Tutulumu	5
2.1.5.3. Eklem Dışı Tutulum.....	6
2.1.5.3.1. Kardiyovasküler Tutulum	6
2.1.5.3.2. Cilt Tutulumu	6
2.1.5.3.3. Hematolojik Tutulum.....	7
2.1.5.3.4. Göz Tutulumu	7
2.1.5.3.5. Akciğer Tutulumu.....	7
2.1.5.3.6. Kemik Tutulumu	9
2.1.5.3.7. Kas Tutulumu.....	9
2.1.5.3.8. Böbrek Tutulumu.....	9
2.1.5.3.9. Nörolojik Tutulum.....	9
2.1.5.4. Laboratuvar ve Görüntüleme	9
2.1.6. Görüntüleme	10
2.1.7. Tanı Kriterleri	10
2.1.8. Tedavi.....	11

2.1.9. Romatoid Artrit ve Ürik Asit İlişkisi	12
2.1.10. Sistemik İnflamatuvar İndeks, Ürik Asit ve Romatoid Artrit İlişkisi	14
3. MATERYAL ve METOT	16
3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi.....	16
3.2. Etik Kurul	16
3.3. Hasta Seçimi	16
3.4. Metot	16
3.5. Verilerin Analizi	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
ÖZET.....	63
ABSTRACT.....	64
KAYNAKÇA.....	65
EKLER.....	71
Ek 1. Etik Kurul Kararı	71

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ/ARB	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü/Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ACPA	: Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikorları
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrülenmiş Protein
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	: C-reaktif Protein
DAS-28	: Disease Activity Score-28 (28 Eklemde Hastalık Aktivite Skoru)
DIP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömonit
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drug (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç)
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IL-6	: İnterlökin 6
ILF-3	: İnterlökin Bağlanma Arttırıcı Faktör 3
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LIP	: Lenfoid İnterstisyel Pnömonit
NET	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzak
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
NSIP	: Non-spesifik İnterstisyel Pnömonit
OA	: Osteoartrit
OP	: Organize Pnömoni
PPFE	: Plevroperankimal Fibroelastozis
PTPN22	: Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
Sİİ	: Sistemik İnflamatuvar İndeks

SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SUA	: Serum Urik Asit
TGFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TNFAIP3	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa İlişkili Protein 3
tsDMARD	: Hedefe Yönelik Sentetik DMARD
TYK2	: Tirozin Kinaz 2
UIP	: Usual Interstitial Pneumonia (Belli tip interstisyel pnömonit)



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Seropozitif RA'lı 71 yaşında bir kadında radyografik İAH, ön-arka görünümde ve sol yan görünümde bilateral retiküler ve areolar patern (“bal peteği”) ile diffüz interstisyel fibrozis göstermektedir.....	8
Şekil 2.2. Ürik Asit Metabolizması	13
Şekil 4.1. Çalışma Gruplarının Dağılımları	21
Şekil 4.2. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	22
Şekil 4.3. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Steroid Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	24
Şekil 4.4. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Sülfasalazin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	24
Şekil 4.5. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Leflunomid Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	24
Şekil 4.6. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Hidroksiklorokin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	25
Şekil 4.7. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında NSAİİ Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	25
Şekil 4.8. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Metotreksat Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	25
Şekil 4.9. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Adalimumab Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması.....	26
Şekil 4.10. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Rituksimab Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması	26
Şekil 4.11. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Kolşisin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması.....	26
Şekil 4.12. RA Hastalarının DAS28 Aktivasyon Skorlarının Dağılımı.	27
Şekil 4.13. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında Akciğer Nodülü Görülme Durumlarının Karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.14. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Osteoporoz Durumlarının Karşılaştırılması	30
Şekil 4.15. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında Akciğer Tutulumu Görülme Durumlarının Karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.16. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Ürik Asit Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Şekil 4.17. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması	34

Şekil 4.18. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması	35
Şekil 4.19. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Sİİ Değerlerinin Karşılaştırılması. Sİİ: sistemik inflamatuvar indeksi.	35
Şekil 4.20. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Eritrosit Sedimentasyon Hızı Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	38
Şekil 4.21. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile tGFH Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	38
Şekil 4.22. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	39
Şekil 4.23. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile tGFH Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	40
Şekil 4.24. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	40
Şekil 4.25. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Lenfosit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	41
Şekil 4.26. Kontrol Grubunda Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.27. Kontrol Grubunda Ürik Asit Değerleri ile Lenfosit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.28. Seropozitif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile CRP Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.29. Seropozitif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile Eritrosit Sedimentasyon Hızı Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.30. Seronegatif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile CRP Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. CRP: C-reaktif protein.	45
Şekil 4.31. RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeylerinin Leflunomid Kullanma Durumuna Göre Karşılaştırılması	49
Şekil 4.32. RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeylerinin Metotreksat Kullanma Durumuna Göre Karşılaştırılması	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Romatoid Artritte Solunum Yolu Hastalıkları	8
Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri	11
Tablo 2.3. RA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
Tablo 4.1. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Hastalık Süresi Bakımından Karşılaştırılması	21
Tablo 4.2. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Aldıkları Medikal Tedavilere Göre Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.3. Araştırma Grubunun (Ek Hastalık ve Hastalık Bulgularının Dağılımı	27
Tablo 4.4. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında, DAS28 Skorlarına Göre Hastalık Aktivasyonlarının Karşılaştırılması	28
Tablo 4.5. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Ek Hastalık ve Hastalık Bulguları Bakımından Karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Laboratuvar Bulguları Bakımından Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.7. Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Gruplarında Ürik asit Karşılaştırılması	35
Tablo 4.8. Çalışma Grubunda Ürik asitin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	36
Tablo 4.9. Seropozitif RA Hastalarında Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.10. Seronegatif RA Hastalarında Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.	37
Tablo 4.12. Seropozitif RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Laboratuvar Bulguları ve DAS28 Skoru Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	37
Tablo 4.13. Seronegatif RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Laboratuvar Bulguları ve DAS28 Skoru Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.14. Kontrol Grubunda, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.15. Seropozitif RA Hastalarında, Klinik Aktivasyon (DAS28) Durumları ile Yaş, Hastalık Süresi ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	43

Tablo 4.16. Seronegatif RA Hastalarında, Klinik Aktivasyon (DAS28) Durumları ile Yaş, Hastalık Süresi ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	45
Tablo 4.17. Seropozitif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumuna Göre Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.18. Seronegatif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumuna Göre, Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.19. Seropozitif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumu Hastalık Aktivasyon Düzeylerinin (DAS28) Karşılaştırılması	47
Tablo 4.20. Seronegatif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumu Hastalık Aktivasyon Düzeylerinin (DAS28) Karşılaştırılması	47
Tablo 4.21. RA Hastalarının Aldıkları Medikal Tedavilerin Ürik Asit Düzeylerine Göre Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.22. Leflunomid Kullanmayan RA Hastalarında Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.	50
Tablo 4.23. Metotreksat Kullanmayan RA Hastalarında Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), hem eklemleri hem de eklem dışı doku ve organları etkileyebilen, sistemik tutulumla karakterize bir otoimmün hastalıktır. Dünya genelinde ve Türkiye'de yüksek prevalansa sahip olması, onu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. RA'nın yol açtığı morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, hastalığın tanı ve tedavisinin yanı sıra etkin takibi de büyük önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesinin izlenmesinde klinik bulgularla birlikte C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi konvansiyonel akut faz reaktanları standart olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hastalık aktivitesini daha hassas bir şekilde değerlendirebilecek yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu bağlamda, pürin metabolizmasının başlıca karaciğerde sentezlenen son ürünü olan ve genellikle gut artriti ile ilişkilendirilen ürik asidin, RA'daki potansiyel rolü de bir araştırma konusu olarak öne çıkmaktadır. Nitekim, Nada ve arkadaşları tarafından 150 RA hastası üzerinde yürütülen bir çalışmada, serum ürik asit düzeyleri ile hastalık aktivite indeksleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu, ürik asidin RA aktivitesini yansıtan bir biyobelirteç olabileceği hipotezini desteklemektedir (1).

Bu çalışmanın temel amacı, RA tanısı ile takip edilen hastalarda serum ürik asit düzeylerini ve hiperürisemi sıklığını saptamak; ek olarak, ürik asit seviyeleri ile hastalığa ilişkin klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemektir. Retrospektif olarak tasarlanan bu araştırmanın temeli, literatürde hem hiperürisemi hem de hipöürisemi ürik asit düzeylerinin RA etiyopatogenezi ve aktivitesinde rol oynayabileceğine dair süregelen bilimsel tartışmalara dayanmaktadır. Bu doğrultuda, mevcut hasta popülasyonumuzun verilerini retrospektif olarak analiz ederek bu konuya ilişkin bir aydınlatma sağlanması hedeflenmiştir. Çalışmanın nihai amacı, RA hastalarında serum ürik asit düzeylerinin prognostik bir gösterge veya hastalık takibinde kullanılacak bir biyobelirteç olarak geçerliliğinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Romatoid Artrit Tanımlaması

RA, sistemik bir şekilde tutulum gösteren hem eklemleri hem ekstrartiküler olarak çeşitli organları tutabilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalık temel olarak birden fazla eklemden sinoviyal zarın inflamasyonu ile karakterizedir (2). Hastalığın klinik belirtileri çok çeşitli olsa da çoğu durumda eklemlerle ilişkili semptomlar mevcuttur. Hastalarda genellikle simetrik, poliartiküler, 30 dakikadan uzun sabah tutukluğunun eşlik ettiği eklem tutulumları mevcuttur. Hastalarda eklem tutulumlarına ek olarak ekstraartiküler organ tutulumları (pulmoner, tükürük bezleri, kalp, böbrek, göz, sindirim sistemi cilt ve sinir sistemi) da görülebilmektedir (3,4).

2.1.2. Epidemiyoloji

RA tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıkça görülen bir hastalıktır. Hastalığın tüm dünya genelindeki prevalansı tam olarak saptamak güç olsa da 1980 ve 2019 yılları arasında İngilizce olarak yayınlanan toplam 67 çalışmanın incelemesi ile yapılmış olan bir meta analizde hastalığın prevalansı %0.46 olarak hesaplanmıştır (5). Bu sayı dünya nüfusu ile kıyaslandığında RA'nın nadir bir hastalık olmadığı sonucuna varılabilir. Ülkemize baktığımızda RA prevalansına yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. İlk çalışma 1968 yılında İstanbul ilinde yapılmıştır, 1958 Amerikan Romatoloji Cemiyeti kriterleri kullanılarak yapılan bu çalışmada prevalans %0.22 olarak bulunmuştur (6). Karadeniz bölgesinde 1999-2000 yılları arasında yapılan 1825 kişinin dâhil edildiği bir çalışmada prevalans ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalardan yüksek olarak %3.7 bulunmuştur (7). 2004 yılında yapılan 301 kişinin anket soruları ile seçilip 1987 ACR kriterleri kullanarak İzmir şehrinde gerçekleştirilen bir çalışmada prevalans %0.49 olarak bulunmuştur (8). Antalya ilinde yapılan bir çalışmada ise RA prevalansı %0.38 olarak bulunmuştur (9).

2.1.3. Etiyoloji

RA etiyojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda etiyojide epigenetik ve genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerinde rol aldığı gözlenmiştir (10). Hastalığın tek yumurta ikizi bireylerde konkordansı %15, kalıtsallık oranı ise %66 olarak görülmüştür (11). Hastalığa yatkınlıkta rol alan genetik faktörler arasında İnsan lökosit antijeni olan HLA alelleri, protein tirozin fosfataz non reseptör tip 22 (PTPN22) proteini, İnterlökin bağlan artırıcı faktör (ILF 3), tirozin kinaz 2 (TYK2), İnterlökin 20 reseptör beta subunit (IL20RB), tümör nekroz faktörü alfa ilişkili protein 3 (TNFAIP3) ve daha bir çok genetik lokus RA'lı hastalarda predispozan faktör olarak ilişkilendirilmiştir (12). Her ne kadar bazı genler hastalık etiyojisinde rol oynasa da hastalığın etiyojisinde çevresel faktörlerin de rolü olduğunu düşünülmektedir. Çevresel faktörler içerisinde sigara, silika maruziyeti, bazı bakteriler ve virüsler RA etiyojisinde rol almaktadır. Örneğin periodonditis ve RA gelişimi arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur (13,14). Açlık ile klinik hastalık aktivitesinin azaldığını gösteren çalışmaların mevcut olması bağırsak mikrobiyomunun hastalık etiyojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (15,16). RA hastalığının prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir, bu oran yaklaşık 3:1 (17,18). Bazı hormonal değişimlerin RA başlangıcı üzerine etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19).

2.1.4. Patogenez

RA kronik vasıflı, otoimmün, sistemik bir hastalıktır. RA çoğunlukla eklemler arasında temel olarak görevi eklemler arasındaki sürtünmeyi azaltmak olan sinoviyal zarı hedef alır. RA'nın patogenezini kesin olarak bilinmemektedir, ancak hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından yıllar önce preklinik fazı mevcuttur. Sero-pozitif RA'lı hastalarda klinik olarak saptanabilen sinovitin sebep olduğu eklemlerde şişlik gibi bulguların ortaya çıkışından yıllar önce anti-CCP (Anti Siklik Sitrüllenmiş Protein) ve RF (Romatoid Faktör) gibi hastalığın tanısında kullanılan otoantikörlerin hasta serumlarında var olduğu gösterilmiştir (20).

RA başlangıcının özellikle akciğer mukozası ve diğer mukozal dokularda gelişen lokal inflamasyon, bozulmuş mikrobiyota, NET (Nötrofil Ekstraselüler Tuzak) oluşumu ve dokularda üretilen anti-CCP otoantikörleriyle ilişkili

olabileceğini öne süren hipotezler mevcuttur (21). Hastalığın birden çok yol üzerinden hem hücrel hem humoral immünite rol almaktadır. Sinoviyumu ve sinoviyal sıvıyı birbirinden ayıran bir membran olan sinoviyal intimal hat sağlıklı bir bireyde 1-2 hücre derinliğine sahipken RA'lı bireylerde 4-10 arası hücre derinliğine sahiptir, bu membranda özellikle CD 4 T hücreleri, makrofajlar ve B hücrelerin infiltrasyonu bulunmaktadır Bu süreçte hastalığın tedavisinde de kullanılmakta olan TNF- α ve IL-6 gibi pek çok sitokin görev yapar (22). Aktive olan B lenfositler RF ve anti-CCP gibi otoantikörleri sentezler (14). Oluşan RF ve anti-CCP gibi otoantikörler kompleman sistemini aktive ederek dokuda gelişen inflamasyonu daha da artırır (22). Tüm bu mekanizmalara ek olarak RA patogenezi oldukça karmaşıktır, patogeneizde doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, dendritik hücreler ve kemik ve kıkırdak destruksiyonundan sorumlu osteoklast ve fibroblast benzeri sinoviositler gibi immün sistemin pek çok elemanı olaya dahil olur (22). Dokuda gelişen ve sürekli immün hücre aktivasyonu ile giden bu tablo sonucunda sinoviyal hipertrofi gelişir, sinoviyum kalınlaşır ve villöz çıkıntılar oluşur bu yapıya pannus adı verilir, hastalarda geri dönüşümsüz eklem ve kıkırdak hasarı ortaya çıkar. (14)

2.1.5. Klinik Bulgular

2.1.5.1. Erken Klinik

RA'nın karışık patogenezi hastalık çıkışından yıllar önce başlar, hastalığın kliniği çoğunlukla hafif sistemik bulgular ve eklem tutulumuyla başlar, RA'nın eklem dışı bulguları çoğunlukla hastalığın ilerleyen yıllarında karşımıza çıkar. Hastalığın artiküler tutulumu karakteristik olarak simetrik olarak küçük eklemlerde sabah tutukluğu, ağrı ve şişlik olarak ortaya çıkar hastalık sinoviyumu içeren hemen tüm eklemleri tutabilir RA en sık eldeki küçük eklemleri tutar (22). Distal interfalangeal, sakroiliak ve torakal-lomber vertebra en nadir tutulan eklemler arasındadır (23).

Hastalık kliniği farklı şekilde ortaya çıkabilir en sık görülen ortaya çıkış paterni sinsi başlangıçlı olanıdır, ağrı, şişlik, sabah tutukluğu gibi eklem bulguları günler ve aylar içerisinde ilerler. Bu tarz başlangıç paterni hastaların %55-60 kadarında görülmektedir (24). Hastaların %8-15'i arasında eklem tutulumlarının yanı

sıra sistemik semptomların eşlik ettiği hastalık akut veya subakut olarak başlayabilir, daha nadir fakat daha dramatik olarak daha ağır inflamatuvar bulguların eşlik ettiği şiddetli ve hızlı başlangıçlı paternde olabilir (18,22). Bu paternler dışında hastalık bursit, tenosinovit olarak başlayarak semptomların simetrik artrit döndüğü atipik başlangıç, ataklar halinde başlayan palindromik romatizma, genellikle inflamasyon bulguları olmasına rağmen klinik olarak şikayeti olmayan hastalarda görülen romatoid robustus, eklem bulgularından önce ekstra artiküler tutulumun eşlik ettiği ekstrartiküler paternler şeklinde kendini gösterebilir (22).

2.1.5.2. Eklem Tutulumu

RA klasik olarak simetrik poliartrit şeklinde tutulum gösterir. En sık olarak sırasıyla metakarpofalengeal (%90-95), proksimal interfalengeal (%75-90), el bileği (%75-80), metatarsofalengeal eklem, diz, omuz, dirsek, kalça, temparomandibular eklemler etkilenebilir. Ayrıca hastalık, C1-C2 vertebraları tutarak atlantoaksiyel sublüksasyona sebep olabilir (14). El tipik olarak RA'nın en erken tuttuğu bölgedir. Bu bölgede eklemlerde oluşan geri dönüşümsüz hasarlar nedeniyle klinik olarak tanımlanmış çeşitli deformiteler görülebilir. En sık görülen deformiteler sırasıyla, metakarpofalengeal eklemlerde gelişen ulnar deviasyon (%74), düğme iliği deformitesi (%41) ve kuğu boynu deformitesidir (22). RA'da sık görülen bulgulardan biri el eklemlerinde gelişen tenosinovit tablosudur çoğunlukla fleksör tendonlarda görülebilir (25). El bileğinde gelişen sinovitin median siniri tuzaklamasıyla hastalarda karpal tünel sendromu, görülebilir (22). RA'lı hastalarda tendon rüptür insidansı artmıştır ve çoğunlukla ilk olarak ekstansör digiti minimi rüptüre olur (26). RA dirsek ekleminde sinovit, olecranon bursiti eklemlerde erozyonlara sebep olabilir. Dirsek ekstansör yüzde romatoid nodüller görülebilir. RA omuz ekleminde erozyonlara neden olabilir. RA'lı hastalarda yapılan ve 15 yıl boyunca izlem yapılan bir hasta grubunun yarısından fazlasında glenohumeral eklem tutulumu ve ¼ inde eklemlerde ciddi destruksiyon gösterilmiştir (27). RA ayaklarda özellikle metatarsofalengeal eklemleri tutarak eklem aşırı dorsofleksiyonu sonucunda çekiç parmak deformitesine sebep olabilir. Bu durum fleksör tendonların yetmezliği nedeniyle ekstansör tendonların baskın duruma gelmesi nedeniyle gerçekleşir. Ellerde olduğu gibi ayaklarda da tendon tutulumları olabilir. Hastalar retrokalkeneal

bursit ya da tarsal tünel sendromu nedeniyle topuk ağrısı yaşayabilir (28). Büyük ve orta eklemlerde tutulum genellikle uzun süredir olan ve kontrolsüz hastalık sonucu gelişir. RA diz eklemine ve kalça eklemine tutabilir, diz eklemine Baker kisti ve popliteal kistlerin oluşumuna neden olur (22).

2.1.5.3. Eklem Dışı Tutulum

RA klinik tablosuna ilave olarak halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı, lenfadenopati gibi spesifik olmayan sistemik semptom ve bulguların yanında farklı sistemleri içeren eklem dışı bulgular eşlik edebilmektedir (27). Bu bulgular seropozitif, HLA-DR4 pozitif, sigara içen ve erkek hastalarda daha sık görülmektedir (14). Sistemik olarak RA romatoid nodül, vaskülit gibi tutulumların yanında kardiovasküler, solunum sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, üriner sistem, hematolojik sistem gibi bir çok sistemi tutabilir (29)

2.1.5.3.1. Kardiyovasküler Tutulum

RA'lı hastalarda yapılan çalışmalar koroner arter hastalığı ve miyokardit insidansının geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacak şekilde arttığını göstermiştir (30). Bu durum kronik inflamatuvar süreçlerin ve aterosklerozun arasında ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (31). RA'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla akut koroner sendromun daha şiddetli geliştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (32).

2.1.5.3.2. Cilt Tutulumu

RA cilt tutulumları %90 RF pozitif hastalarda ortaya çıkan klasik romatoid nodüllerin yanı sıra hastalığa özgü romatoid nodlozis, romatoid vaskülit, romatoid nötrofilik dermatit olabileceği gibi RA'ya özgü olmayan ancak RA hastalarında da görülebilen Raynaud fenomeni, livedo racemosa, piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu ve daha birçok farklı cilt tutulumu ile karşımıza çıkabilir (33). Romatoid vaskülit tırnak kıvrımlarında gelişebilecek infarktlar, kutanöz ülserler, kızarıklık palpabl purpura, sensorimotor nöropati, visseral arterit gibi çok geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilmektedir (23).

2.1.5.3.3. Hematolojik Tutulum

RA en sık görülen hematolojik tutulumları arasında anemi ve diğer sitopeniler yer almaktadır. Anemi sebeplerinden en sık görüleni kronik hastalık anemisidir. Ayrıca RA tedavisinde kullanılan birçok ilaç farklı mekanizmalar üzerinden anemi yapabilmektedir. Demir eksikliği, Felty sendromu, hemoliz, saf eritroid hücre aplazisi, B12 ve folik asit eksikliği diğer anemi nedenleri arasındadır (34). Daha nadir görülen hematolojik tutulumlar; splenomegali, anemi, nötropeni, trombositopeni, ve artrit ile seyreden Felty sendromu, Büyük granüler lenfosit lösemi ve lenfoproliferatif hastalıklardır (34).

2.1.5.3.4. Göz Tutulumu

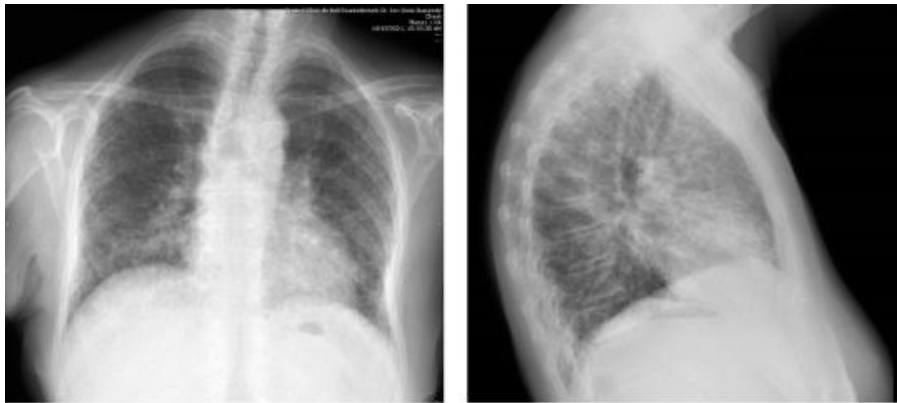
2021 yılında RA, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülit hastalarında oküler tutulum üzerine yapılan bir meta analizde RA'lı hastaların göz tutulumu %18 olarak saptanmıştır. En sık görülen göz tutulumu %16 ile kuru göz, ardından %5 ile glokom olarak saptanmıştır (35). 180 hastanın alındığı bir kesitsel incelemede hastaların %33,9'unda göz tutulumu saptanmıştır, en sık görülen göz bulgusu keratokonjunktivit sikka ardından episklerit, sklerit ve keratit olarak saptanmıştır (36) .

2.1.5.3.5. Akciğer Tutulumu

RA'da akciğer tutulumunun patofizyolojisi net olarak açıklanamamaktadır. Hastaların yüzde %30'unda akciğer tutulumu mevcuttur (37). RA ile ilişkili akciğer tutulumlarında genellikle akciğer intertisyumu etkilenmektedir, hastalık interstisyel akciğer hastalığı ve parankimal nodüllerin yanı sıra plevral efüzyon, pulmoner arterit, obliteratif bronşiyolit yapabilir (23). RA'lı hastalarda en sık görülen interstisyel akciğer hastalığı paterni usual interstisyel pnömoni paternidir ancak hastalarda organize pnömoni, non-spesifik interstisyel pnömonit, lenfoid interstisyel pnömonit, deskuatematif interstisyel pnömonit, pleroparankimal fibroelastosis gibi diğer paternler görülebilir. Ayrıca hastalarda RA ve pnömokonyozu olan hastalarda Caplan sendromu da görülebilir (38). Hastalarda plevral tutulum olarak efüzyon, plevrit, pnömotoraks, bronkoplevral fistül, görülebilmektedir (38).

Tablo 2.1. Romatoid Artritte Solunum Yolu Hastalıkları (38)

İnterstisyel	Hava yolu	Plevral	Vasküler	Diğer
Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel pnömonit/fibrozis (RA-ILD)	Krikoaritenoid artrit / merkezi hava yolu obstrüksiyonu	Plevrit	Pulmoner hipertansiyon	Enfeksiyon
Belli tip interstisyel pnömonit (UIP)	Obliteratif bronşiolit	Plevral efüzyon	Vaskülit	İlaç ilişkili
Organize pnömoni (OP)	Bronşektazi	Plevral kalınlaşma		Venöz tromboembolik hastalık
Spesifik olmayan interstisyel pnömonit (NSIP)	Folliküler bronşiolit	Kolesterol (kyliform) efüzyon		Akciğer kanseri
Lenfoid interstisyel pnömonit (LIP)	Kronik küçük hava yolu obstrüksiyonu	Akciğer hapsi ve hapsolmuş akciğer		Toraks kafesi immobilitesi
Deskuamatif interstisyel pnömonit (DIP)				
Plevroparankimal fibroelastozis (PPFE)				
Karışık morfoloji				
Romatoid nodüller				
Romatoid pnömokonyozis (Caplan sendromu)				
Apikal fibrobüllöz hastalık				



Şekil 2.1. Seropozitif RA'lı 71 yaşında bir kadında radyografik İAH, ön-arka görünümde ve sol yan görünümde bilateral retiküler ve areolar patern ("bal peteği") ile diffüz interstisyel fibrozis göstermektedir. (39)

2.1.5.3.6. Kemik Tutulumu

RA'lı hastalarda periartiküler osteopeni ve osteoporoz sıklığı artmıştır (40). Bu duruma ek olarak hastalarda kortikosteroid tedavisi kullanılmakta olduğundan ilacın yan etkisine bağlı osteoporoz riski de artış göstermektedir.

2.1.5.3.7. Kas Tutulumu

Sarkopeni RA'lı hastalarda önemli bir sorundur, eklemlerin kronik ağrı nedeniyle kullanımının azalması, kortikosteroid kullanımı ve nöropati başlıca sebepleri arasındadır (40).

2.1.5.3.8. Böbrek Tutulumu

Böbrekler başlıca tutulan organlardan değildir ancak kronik non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı tübülo-interstisyel nefrit, hastalık modifiye edici ilaçların kullanımına bağlı olarak nefropati gelişebilir (40). Hastalarda kronik inflamasyon nedeniyle AA tip amiloidoza bağlı olarak kronik böbrek hastalığı gelişebilir(41).

2.1.5.3.9. Nörolojik Tutulum

Tuzak nöropatileri ve servikal miyelopati haricinde eldiven çorap şeklinde parestezi, karıncalanma yanmaya sebep olabilen nöropatiler gelişebilir, nadir olarak mononöritis multipleks olarak adlandırılan sensorimotor nöropati gelişebilir(40).

2.1.5.4. Laboratuvar ve Görüntüleme

Günümüzde hem RA tanısında hem hastalığın takibinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. RA hastalarında görülen laboratuvar bulguları arasında aktif hastalığa bağlı anemi, trombositoz, hafif lökositoz görülebilir. Hastaların etkilenmiş eklemlerinden alınacak efüzyon sıvısında polimorf çekirdekli lökosit sayısında artış beklenmektedir. RA inflamatuvar bir hastalık olduğundan hastalık aktivitesi ile beraber pozitif akut faz reaktanlarında yükseklik beklenen bir durumdur. ESH ve CRP ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. 2010 ACR (American College of Rheumatology) klasifikasyon kriterlerinde ve

hastalık aktivitesini belirlemede kullanılan DAS-28 (Disease Activity Score-28) skorlama sisteminde kullanılmaktadırlar (43,44). Her ne kadar bu markerlar yaygın olarak kullanılmakta olsa da inflamatuvar diğer durumlarda yükselmesinden dolayı özgüllüğü düşüktür. RF hastalığın tanısında kullanılmakta olan immunglobulin G'ye karşı gelişmiş olan İmmunglobulin M tipinde olan bir otoantikordur (42). RF'nin sensitivitesi %69 spesifitesi %89'dur. RF pozitif olarak değerlendirilen hastaların %15'i sağlıklı bireylerden oluşmakta olup, RA tanılı hastaların % 31'inde negatif olarak sonuçlanmıştır (43).

Anti CCP ilk kez 1998 yılında tanımlanmıştır. Erken hastalık döneminde pozitif olabilen, pozitif olanlarda daha eroziv seyirli hastalık ile ilişkisi bilinen anti CCP antikoları 2010 Romatoid Artrit klasifikasyon kriterlerinde de yer almaktadır (44). Anti CCP antikoları RA'de sensitivitesi %67, spesifitesi %95'tir. Anti CCP pozitif hastaların yalnızca %5 kadarı sağlıklı popülasyon olup, RA hastası olanların % 33 'ünde Anti CCP negatif olarak sonuçlanmıştır (43). Romatoid Artritli hastalarda Anti nükleer antikor (ANA) %41 oranında pozitif olabildiği de gösterilmiştir (45).

2.1.6. Görüntüleme

RA'nın erken dönemlerinde görüntüleme yöntemleri genelde normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde direkt grafide periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma, kemik erozyonları, yumuşak doku şişlikleri görülebilir, yine atlantoaksiyel subluksasyon tanısı görüntüleme yöntemleri ile konulabilir (46). Manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi kemik ve eklem değişikliklerinde direkt grafilere oranla daha hassastır.

2.1.7. Tanı Kriterleri

RA tanısında klinik öykü ve fizik muayene tanının temelini oluşturmaktadır, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri destekleyici vasıftadır. Hastalığın teşhisinde rol oynayacak kesin bir parametre yoktur ve tanı konulması özellikle hastalık başlangıcında zor olabilmektedir. RA sınıflama kriterleri içerisinde en son 2010 yılında ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance Of Associations For Rheumatology) ortak bir kriter seti yayınlandı. Bu

kriterlere göre 4 farklı başlığın skorlanması ve toplamının 6 ve üzeri olması durumunda hasta RA olarak sınıflanmaktadır (Tablo 2.2)(47).

Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri (47)

Kriter	Skor
A- Eklem Tutulumu *	
• 1 büyük eklem **	0
• 2-10 büyük eklem	1
• 1-3 küçük eklem ***	2
• 4-10 küçük eklem	3
• >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B- Seroloji	
• Negatif RF ve anti-CCP	0
• Düşük pozitif**** RF veya anti-CCP	2
• Yüksek pozitif ****RF veya anti-CCP	3
C- Akut Faz Reaktanları	
• Normal CRP ve ESH	0
• Anormal CRP veya ESH	1
D- Semptom Süresi	
• <6 hafta	0
• ≥6 hafta	1

*Eklem tutulumu; distal interfalengeal eklem,1. karpometakarpal eklem ve 1. metatarsofalengeal eklemler hariç eklemlerin şiş veya hassas olmasıdır.

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

***Küçük eklem, metakarpofalengeal eklemler, proksimal interfalengeal eklemler, 2-5. metatarsofalengeal eklemler,1. Parmak interfalengeal eklem ve el bileği eklemleridir.

****Düşük pozitif normalin üst sınırının 3 katından az olması, yüksek pozitif normalin üst sınırının 3 katından fazla olmasıdır.

RF: Romatoid faktör, Anti CCP: Anti Siklik Sitrüline Peptid Antikorları, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

En az bir eklemden klinik olarak kesin sinovit olmalıdır, sinoviti açıklayabilecek başka bir hastalık olmamalıdır.

2.1.8. Tedavi

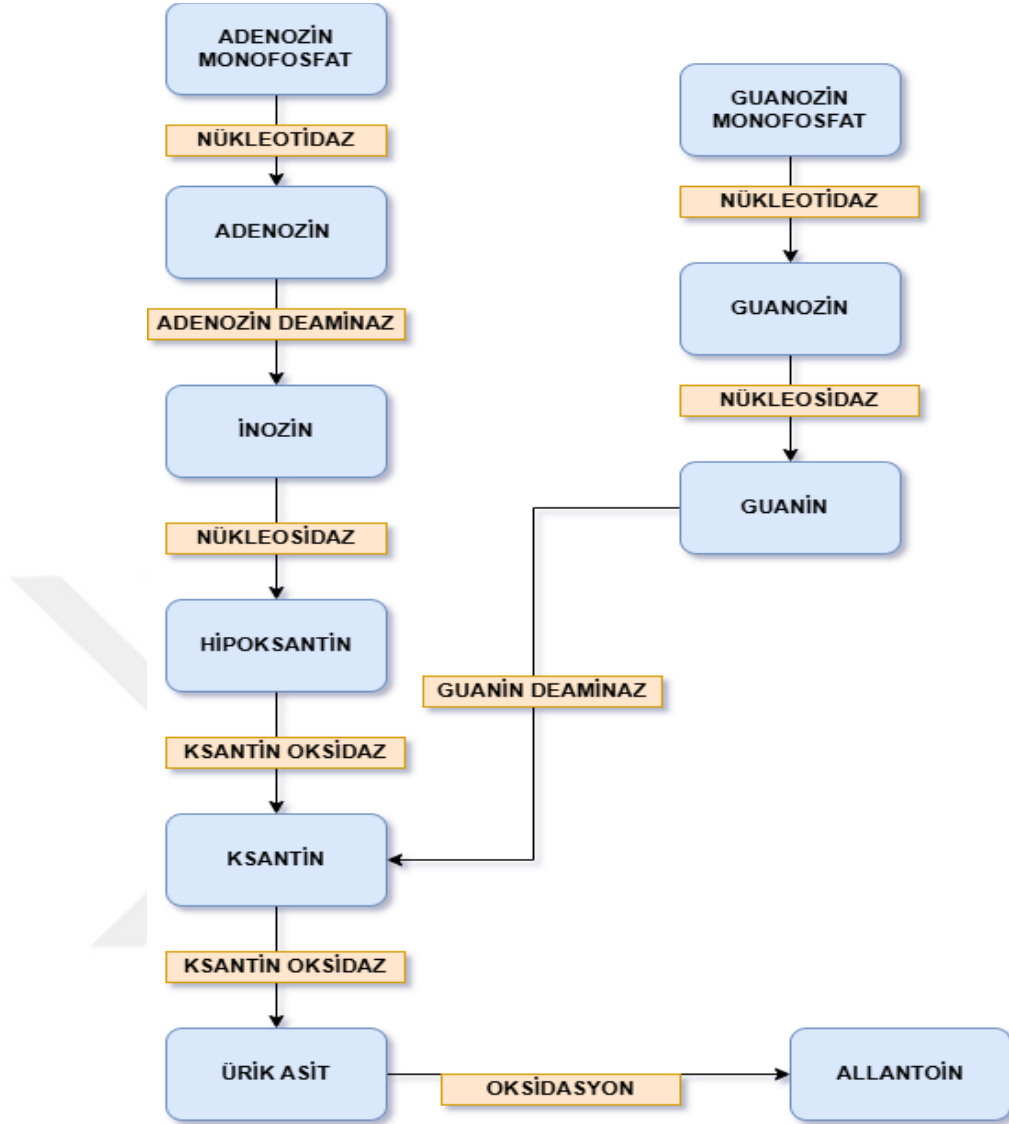
RA'lı hastaların tedavisi akut olarak semptomların baskılanması ve uzun dönemde hastalığın remisyona veya düşük hastalık aktivitesini hedeflemektedir (48). Hastalığın ilk basamak tedavisinde DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) ve köprüleme tedavisinde steroidler en çok tercih edilen ilaç gruplarıdır. RA tedavisinde en çok kullanılan ve ilk başvuru DMARD tedavisi metotreksat olmakla beraber sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorokin gibi konvansiyonel ilaçlar çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır (49).

Tablo 2.3. RA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (49)

İlaç Grubu	İlaçlar	Etki Mekanizması
Konvansiyonel DMARD'lar	Metotreksat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hidroksiklorokin	İmmün yanıtın baskılanması, anti-inflamatuvar etki
Anti-TNF Ajanları	İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab pegol	TNF- α inhibitörü
IL-6 Antagonistleri	Tosilizumab, Sarilumab	İnterlökin-6 reseptör antagonisti
Anti-CD20 Antikoru	Rituksimab	CD20 hedefli B hücrelerinin lizisi
CTLA-4 Füzyon Proteini	Abatacept	T hücre aktivasyonunun kostimülasyon yoluyla inhibisyonu
JAK İnhibitörleri (tsDMARD)	Tofasitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib	JAK-STAT sinyal iletim yollarının inhibisyonu

2.1.9. Romatoid Artrit ve Ürik Asit İlişkisi

Ürik asit pürin metabolizmasının vücuttaki son ürünüdür. Sentezi esas olarak karaciğerden yapılır ancak farklı organlardan da (örneğin bağırsaklar gibi) sentez edilebilir (50). Ürik asit pürin ürünlerinin çeşitli yollarından geçerek oluşur (Şekil 2). Sonuçta ürik asit insan vücudunda daha çözünür bir molekül olan allantoine okside edilir. Ürik asit diğer memelilerle kıyaslandığında insan vücudunda daha yüksek oranlarda bulunmaktadır (50). Ürik asit metabolizması ve inflamasyon ilişkisi birden çok mekanizma ile ilişkilidir. Ürik asit kristallerinin dokularda çökmesiyle inflamasyon aktivasyonu ve ksantin oksidaz aktivitesi artışa bağlı serbest radikal oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (51). Ürik asit ve inflamatuvar belirteçler arasında pozitif korelasyon bulan çalışmalar mevcuttur (52). Ürik asit, sinoviyal sıvıda ürik asit kristallerinin çökmesi ile oluşan gut hastalığının yanı sıra, ürik asit metabolizmasının ateroskleroz, non alkolik hepatosteatoz, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (53,54).



Şekil 2.2. Ürik Asit Metabolizması

Literatürde RA'lı hastalarda ürik asit değerlerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bosmanský K ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre ürik asit yüksekliğinin daha sık bulunduğu gösterilmiştir, ancak bu çalışmada hastalık aktivitesi değerlendirilmemiştir (55). Chennai'de yapılan bir çalışmada, ürik asit düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış ve bu durum, ürik asidin RA şiddetini öngörmede güvenilir bir gösterge olmayabileceğini düşündürmektedir(56). Ürik Asit değeri ile RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi arasında negatif ilişki saptanan çalışmalar da mevcuttur (57). Öneğin Kuveyt Romatizmal Hastalıklar Kayıt Sistemi'nden elde edilen bir çalışmada, daha yüksek ürik asit düzeylerinin daha

düşük hastalık aktivite skorları (DAS28) ile ilişkili olduğu ters bir ilişki bulunmuştur (58).

Ürik asitin serbest oksijen radikalleriyle reaksiyonu sonucu oluşan allantoin metabolizmasını inceleyen çalışmalar mevcut olup RA'lı hastalarda allantoin miktarındaki artışın oksidatif stresi değerini gösterebileceği öne sürülmüştür, yapılan bu çalışmalarda allantoin miktarlarında artış mevcut olsa bile ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (59,60).

Ürik asit ve RA hastalık aktivitesi saptanması için yapılan bir çalışmada düşük ve yüksek serum ürik asit düzeylerinin inflamatuvar belirteçlerle ve DAS 28 skoru ile pozitif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (1). 1054 hasta ile yapılan ürik asit ve RA DAS 28 skorunu karşılaştıran bir çalışmada ürik asit seviyeleri ile DAS 28 skorunun benzer ilaçların kullanılmasına rağmen negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (58). Ürik asit, RA ve allantoin metabolizması üzerine yapılan bir meta analize bakıldığında 17 çalışma incelenmiş toplam 2845 hasta ve 1889 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır bu çalışmalarda ürik asit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış, ancak ürik asit metaboliti olan allantoinde artış gözlenmiştir (61). Yüksek serum ve bronkoalveolar lavaj ürik asit düzeyleri, RA'nın akciğer tutulumunda özellikle olağan interstisyel pnömoni paterninin tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ayrıca, ürik asitin inflamasyon ve fibrozis süreçlerinde aktif rol oynayabileceğini öne süren çalışma mevcuttur (62).

2.1.10. Sistemik İnflamatuvar İndeks, Ürik Asit ve Romatoid Artrit İlişkisi

Sistemik inflamatuvar indeks trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları ile hesaplanabilen rutin kullanımda oldukça pratik bir formüldür. RA gibi otoimmün bir hastalıkta akut faz reaktanlarında artışın beklendiği gibi sistemik inflamatuvar indekste artış olması beklenen bir bulgudur. Sistemik inflamatuvar indeksin mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. 2024 yılında yayınlanan bir meta analizde 33 makale incelenmiş ve sistemik inflamatuvar indekste her 100 birimlik artışın tüm sebeplerden ve kardiyovasküler hastalıklardan ölümü %5 artırdığı gözlenmiştir, ancak kanser ölümleriyle ilişkisi bulunmamıştır (63). RA ve sistemik inflamatuvar indeks arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif korelasyon mevcuttur (63–65). RA hastalarında sistemik inflamatuvar indeksin artmış mortaliteyle ilişkisi

de saptanmıştır (66). Sistemik inflamatuvar indeksin ürik asit seviyeleriyle de pozitif korelasyonu mevcuttur. Bu durum vücut kitle indeksiyle ilişkili olarak yorumlamıştır (65,66).



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi

Araştırma tek merkezli olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Analitik zellikleri olan retrospektif bir araştırmadır

3.2. Etik Kurul

Çalışma için etik kurul onayı 5.11.2024 tarih ve 41 sayılı karar ile (EK-1) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonu'ndan alınmıştır.

3.3. Hasta Seçimi

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen, Ocak 2022-Aralık 2024 tarihleri arasında hastanemize başvuru yapan RA ve Osteoartrit (OA) tanısı olan hastaların rutin tanı ve tedavi sürecinde kaydedilen bilgiler ile hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif taranarak yapıldı.

Glomerül filtrasyon hızı 60 ml/ dk altında olanlar, aktif tiroit ve cilt kanserleri hariç, aktif maligneteye sahip olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, diabetes mellitus tanılı hastalar, gebe olanlar, ürik asit düşürücü ilaç kullananlar, hiperürisemiye neden olabilecek ilaç (tiazid grubu diüretik, siklosporin, anti tüberküloz ilaçlar...) tedavisi alanlar, gut hastalığı ve diğer inflamatuvar artrit tanısı olanlar (diğer bağ doku hastalıkları, vaskülitler, spondiloartritler vb.) bu çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.4. Metot

Bu alışma, kesitsel ve retrospektif bir yaklaşımla tasarlanmıştır. Çalışmaya toplam 252 hasta kişi dahil edilmiştir; bu hastaların kişilerin 84' seropozitif RA, 84' seronegatif RA ve 84' OA (kontrol grubu) hastalarından oluşmaktadır. Hasta popülasyonu, geriye dönük olarak hastane dosyaları taranarak, ilgili hastalıklar için klinik olarak tanı almış bireyler arasından seçilmiştir. RA tanısı almış hastaların

dosyaları, EULAR tarafından belirlenen güncel sınıflama kriterlerine göre yeniden değerlendirilmiştir. (38). RA tanısı kesinleşen hastalar içerisinde, RF ve Anti-CCP antikör test sonuçlarının negatif olması durumunda hastalar seronegatif RA alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. OA tanısı alan hastalar ise yine retrospektif olarak klinik tanılarına göre belirlenmiştir. OA grubuna dahil edilen hastaların tanıları, dosyalarındaki tipik şikayetler (eklem ağrısı, krepitus, eklem deformiteleri), fizik muayene bulguları (Heberden ve Bouchard nodülleri, eklem hassasiyeti) ve eklem röntgen grafilerinde izlenen karakteristik değişikliklerin (eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, subkondral skleroz, subkondral kistler) varlığı değerlendirilerek doğrulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubu bireylerine ait cinsiyet, yaş, hastalık süresi gibi demografik veriler hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Ayrıca, her iki grubun eşlik eden ek hastalıkları değerlendirilmiştir.

Hastalarda değerlendirilen DAS 28 skoru için hastanın 10 metakarpofalangeal, 10 proksimal interfalangeal, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve 2 diz eklemi olmak üzere toplam 28 eklemi değerlendirilip, DAS 28 CRP skoru 'de Denklem 1'de belirtildiği üzere hassas eklem şiş eklem, hastanın global değerlendirmesi ve CRP değeri kullanılarak hesaplanmıştır (68). Hastaların DAS28 skorları 2,6 değerinden küçük olanlar remisyonda, 2,6-3,2 arasında olanlar düşük aktivitede, 3,2-5,1 arasında olanlar orta aktivite 5,1 üzerinde olanlar ise yüksek aktivite olarak gruplara ayrılmıştır.

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{(\text{Hassas Eklem Sayısı})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{Şiş Eklem Sayısı})} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{Hastanın Global Değerlendirmesi}$$

Denklem 1. DAS 28 – CRP skoru

Hasta ve kontrol grubunun hastalık süresi (yıl), ürik asit (mg/dL), C-reaktif protein (CRP) (mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/saat), RF (IU/mL), anti-CCP (IU/mL), tahmini glomeruler filtrasyon hızı (tGFH) (ml/dakika), hemoglobin (g/dL), platelet (trombosit) ($\times 10^3/\text{mm}^3$), nötrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$), lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) düzeyleri hastaların kliniğimize başvurdukları gün alınan kan kaydedilmiş ve Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) değerleri hesaplanmıştır (Denklem 3) ve gruplar arasında bu değerler açısından karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda hastaların kullandığı tedaviler de kaydedilmiş olup, kullandıkları ilaçlarla ürik asit değerleri arasındaki potansiyel korelasyonlar ayrıca incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların CRP değeri, mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşan separatuvar jel içeren tüpteki serumdan alınan örneklerle ELİSA yöntemi ile analiz edilmektedir ve referans aralığı 0-5 mg/L'dir. Çalışmamızda kullandığımız ESH değerleri, hastanemizde biyokimya laboratuvarına gelen EDTA'lı mor kapaklı tüpe alınmış olan örneklerden Modifiye Westergren tekniği uygulanarak ölçülmektedir. RF; mikrobiyoloji laboratuvarında separatuvar jel içeren tüpteki serumdan alınan örneklerle makroelisa yöntemi ile ölçülmektedir. Referans aralığı 0-14 IU/ml'dir. Serum kreatinin değerleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüş olup bu kreatinin değeri kullanılarak, Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İş birliği tarafından 2021 yılında güncellenen, böbrek fonksiyonlarını tahmin etmek için kullanılan bir hesaplama formülü kullanarak hastalarda tGFH hesaplanmıştır (68). Bu formül Denklem 2'de gösterilmiştir. Ürik asit ölçümleri, belirlenen protokoller dahilinde laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Ürik asit değerleri kadın ve erkeklerde farklı referans aralıkları kullanılarak düşük, normal veya yüksek olarak değerlendirilmiştir. Yetişkin erkekler için referans aralıkları 3.4- 7.0mg/dL, yetişkin kadınlar için 2.4-6.0mg/dL olarak alınmıştır. Tam kan sayımı içerisinde yer alan hemoglobin (g/dL) fotometrik yöntemle platelet (trombosit) ($\times 10^3/\text{mm}^3$), nötrofil, ($\times 10^3/\text{mm}^3$), lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) değerleri elektriksel empedans yöntemi ile ölçülmüştür.

$$GFR_{cr} = 142 \times \min\left(\frac{S_{cr}}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{S_{cr}}{\kappa}, 1\right)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{Yaş}} \times 1.012^{[\text{Eğer Kadınsa}]}$$

eGFRcr: Creatinine-based Estimated Glomerular Filtration Rate (Kreatinin Bazlı Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı), **Scr:** Standardized Serum Creatinine (Standartize Edilmiş Serum Kreatinin) κ (**Kappa**): Cinsiyete özgü bir sabittir. **α (Alfa):** cinsiyete bağlı bir sabittir

Denklem 2. 2021 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) kreatinin bazlı tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) formülü

$$(\text{Trombosit Sayısı} \times \text{Nötrofil Sayısı})/\text{Lenfosit Sayısı}$$

Denklem 3. Sistemik İnflamatuvar İndeks

Çalışmaya alınan hastaların ekstraartiküler organ tutulumları değerlendirilirken RA hastalarında sekonder Sjögren sendromu kabul edilen hastalar

belirgin başka sebeplerle açıklanamayan ağız/göz kuruluğu şikayeti ve Schirmer testi pozitifliği, tükürük bezi biyopsisinde fokus skorunun 1 ve üzerinde olması veya pozitif serum anti Ro veya anti La titresi olması sekonder Sjögren sendromu olarak kabul edilmiştir (70). RA hastalarında akciğer tutulumu değerlendirilirken konvansiyonel PA akciğer grafisi yanısıra Bilgisayarlı tomografi bulgularından yararlanılmıştır. Temel olarak hastaların başka türlü açıklanamayan nodül, plörezi, interstisyel akciğer hastalığı bulguları olan hastalar tutulum lehine değerlendirilmiştir ancak akciğerde soliter nodülleri olan hastalar ayrı bir istatistik olarak belirtilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Veri sunumu; tanımlayıcı verilerden kategorik olup gruplandırılmış olanlar frekans (sayı) ve yüzde değerler ile sayısal (ölçüm) veriler ise ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Verilerin sunumunda tablo ve grafiklerden faydalandı. Grafik olarak; pie (pasta grafik), bar (çubuk grafik), boxplot (kutu grafiği) ve scatterplot (dağılım grafiği) kullanıldı.

Analizlere başlamadan önce, gruplara göre karşılaştırılacak olan sayısal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve parametrik testler, uymayan değişkenler için ortanca, en küçük-en büyük değerler ve parametrik olmayan testler kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri sonucunda normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ayrıca skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerlerine bakıldı. Değeri -1,5, +1,5 arasında olan sayısal değişkenler için normal dağılıma uygun kabul edilip sunumda ortalama±standart sapma verildi ve parametrik testler kullanıldı.

İstatistiksel analiz; Toplanan verilerin tamamı SPSS 22 paket programına girilerek aynı paket programında analiz edildi. Verilerin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, ölçümle elde edilen veriler için gruplar arasında istatistiksel farklılığın olup olmadığını belirlemeye yönelik, parametrik kriterlere uyan verilerin analizinde parametrik hipotez testlerinden; Bağımsız Örneklem t-Testi ve One-Way ANOVA, parametrik kriterleri sağlamayan verilerin analizinde

kullanılan, parametrik olmayan hipotez testlerinden; Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Testleri kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler için, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında kullanılan parametrik hipotez testlerinden One-Way ANOVA Testi neticesinde anlamlı fark tespit edildiğinde, bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasından kaynaklandığını belirlemede Post Hoc Testlerinden Tukey HSD Testi kullanıldı. Yine ölçümle elde edilen veriler için, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında kullanılan parametrik olmayan hipotez testlerinden Kruskal-Wallis Testi neticesinde anlamlı fark tespit edildiğinde, bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasından kaynaklandığını belirlemede ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

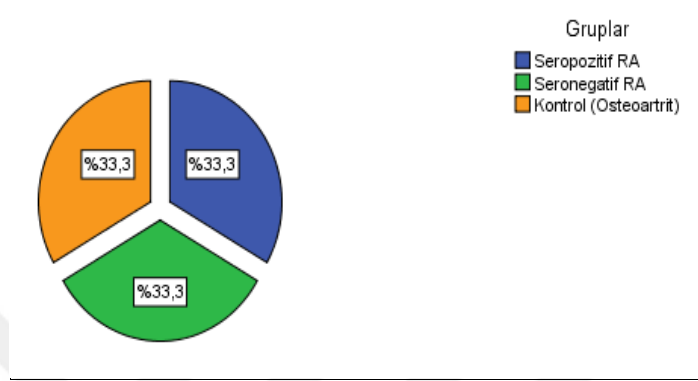
Gruplandırılmış verilerin (sayı ve yüzde) karşılaştırılmasında, Pearson Ki-kare, Fisher's Exact Ki-kare ve Yates Ki-kare (Continuity Correction) Testleri kullanıldı.

Çalışma gruplarında artan ve azalan değişkenler arasında korelasyon durumlarının analizi için, Pearson Korelasyon (normal dağılım gösteren ve ölçümle elde edilen verilerin analizi) ve Spearman's Korelasyon (normal dağılım göstermeyen ve gruplandırılmış sıralı verilerin analizi) Testleri kullanıldı.

p anlamlılık düzeyi, $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 252 hasta dahil edildi. Bunların %33,3 (n=84)'ü seropozitif RA, %33,3 (n=84)'ü seronegatif RA, %33,3 (n=84)'ü ise OA (kontrol) grubu olarak belirlendi (Şekil 4.1).



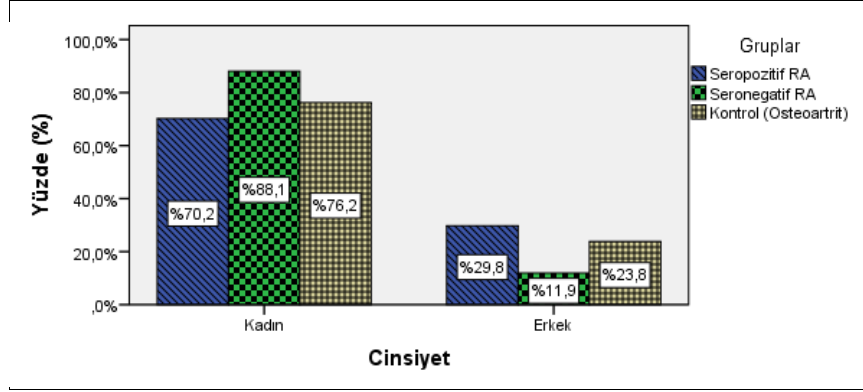
Şekil 4.1. Çalışma Gruplarının Dağılımları

Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş ve hastalık süresi bakımından karşılaştırılması Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Şekil 4.1'e göre tüm hastalık gruplarında kadın cinsiyet daha yüksek oranda görülmekle birlikte, seronegatif RA hastalarında kadın cinsiyet (%88,1) diğer gruplara göre daha yüksek oranda görülmüş ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($X^2(2)=8,140$, $p=0,017$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Hastalık Süresi Bakımından Karşılaştırılması

Cinsiyet	Seropozitif RA (n=84) Sayı-(%)	Seronegatif RA (n=84) Sayı-(%)	Kontrol Grubu (n=84) Sayı-(%)	p
Kadın	59 (%70,2)	74 (%88,1)	64 (%76,2)	0,017¹
Erkek	25 (%29,8)	10 (%11,9)	20 (%23,8)	
Yaş (yıl)	55,4±11,5	56,1±10,8	56,9±11,0	0,670 ²
Hastalık Süresi (ay)	72,0 (12-480)	84,0 (12-300)		0,468 ³

¹: Pearson Ki-kare Testi. ²: One-Way ANOVA. ³: Mann-Whitney U Testi.



Şekil 4.2. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grubunun; aldıkları medikal tedavilere göre karşılaştırılması Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Aldıkları Medikal Tedavilere Göre Karşılaştırılması

Medikal Tedavi		Seropozitif RA (n=84)		Seronegatif RA (n=84)		Kontrol Grubu (n=84)		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Steroid	Evet	39	46,4	35	41,7	3	3,6	0,000 ¹
	Hayır	45	53,6	49	58,3	81	96,4	
Sülfasalazin	Evet	17	20,2	16	19,0	0	0,0	0,000 ¹
	Hayır	67	79,8	68	81,0	84	100,0	
Leflunomid	Evet	47	56,0	33	39,3	1	1,2	0,000 ¹
	Hayır	37	44,0	51	60,7	83	98,8	
Hidroksiklorokin	Evet	31	36,9	25	29,8	1	1,2	0,000 ¹
	Hayır	53	63,1	59	70,2	83	98,8	
NSAİİ	Evet	62	73,8	69	82,1	41	48,8	0,000 ¹
	Hayır	22	26,2	15	17,9	43	51,2	
Metotreksat	Evet	48	57,1	49	58,3	0	0,0	0,000 ¹
	Hayır	36	42,9	35	41,7	84	100,0	
Azotipurin	Evet	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1,000 ²
	Hayır	84	100,0	83	98,8	84	100,0	
Kolşisin	Evet	1	1,2	16	19,0	10	11,9	0,001 ¹
	Hayır	83	98,8	68	81,0	74	88,1	
Etanercept	Evet	2	2,4	3	3,6	0	0,0	0,376 ²
	Hayır	82	97,6	81	96,4	84	100,0	

Tablo 4.2. Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grubunun; aldıkları medikal tedavilere göre karşılaştırılması (**Devamı**)

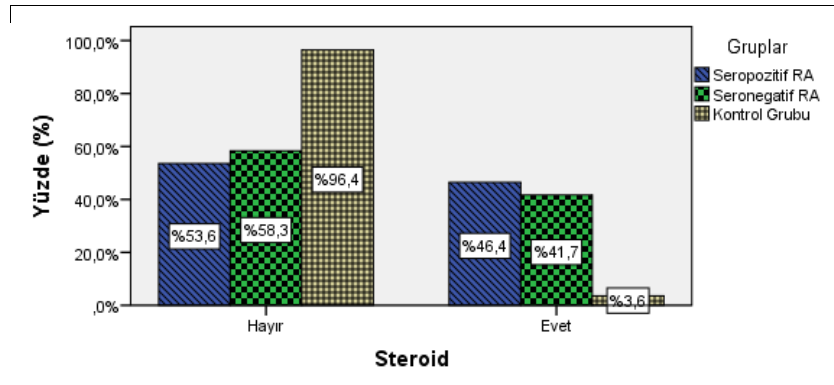
Medikal Tedavi		Seropozitif RA (n=84)		Seronegatif RA (n=84)		Kontrol Grubu (n=84)		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
İnfliksımab	Evet	0	0,0	1	1,2	0	0,0	1,000 ²
	Hayır	84	100,0	83	98,8	84	100,0	
Adalimumab	Evet	5	6,0	6	7,1	0	0,0	0,032²
	Hayır	79	94,0	78	92,9	84	100,0	
Tosilizumab	Evet	3	3,6	2	2,4	0	0,0	0,376 ²
	Hayır	81	96,4	82	97,6	84	100,0	
	Hayır	83	98,8	84	100,0	84	100,0	
Golimumab	Evet	1	1,2	2	2,4	0	0,0	0,775 ²
	Hayır	83	98,8	82	97,6	84	100,0	
Ritüksımab	Evet	7	8,3	4	4,8	0	0,0	0,018²
	Hayır	77	91,7	80	95,2	84	100,0	
Tofasitinib	Evet	4	4,8	3	3,6	0	0,0	0,167 ²
	Hayır	80	95,2	81	96,4	84	100,0	
	Hayır	83	98,8	84	100,0	84	100,0	

NSAİ: non-steroidal anti-inflamatuar, ACEİ/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin reseptör bloker,

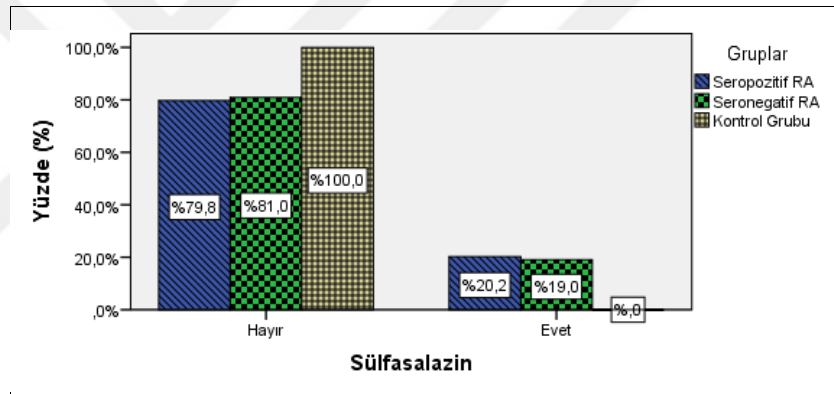
¹: Pearson Ki-kare Testi.²: Fisher's Exact Ki-kare Testi.

Tablo 4.2'ye göre seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grupları aldıkları medikal tedavilere göre aralarında karşılaştırıldığında; seropozitif RA ve seronegatif RA hastalarında, kontrol grubuna göre; bifosfonat, steroid, sülfasalazin, leflunomid, hidroklorokin, NSAİİ, metotreksat, adalimumab, ritüksımab kullanma oranlarının daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05) (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11). Tablo 4.2'ye göre seropozitif RA ve seronegatif RA grupları aldıkları medikal tedavilere göre aralarında karşılaştırıldığında; seropozitif RA hastalarında leflunomid kullanım oranının (%56,0), seronegatif RA hastalarına göre (%39,3) daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür ($X^2 (1) = 4,677$, p=0,031). Seronegatif RA hastalarında kolşisin kullanım oranı (%19,0), seropozitif RA hastalarına göre (%1,2) daha yüksek olarak saptandı. Bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ($X^2 (1) = 12,827$, p=0,000). Tablo 4.2'ye göre

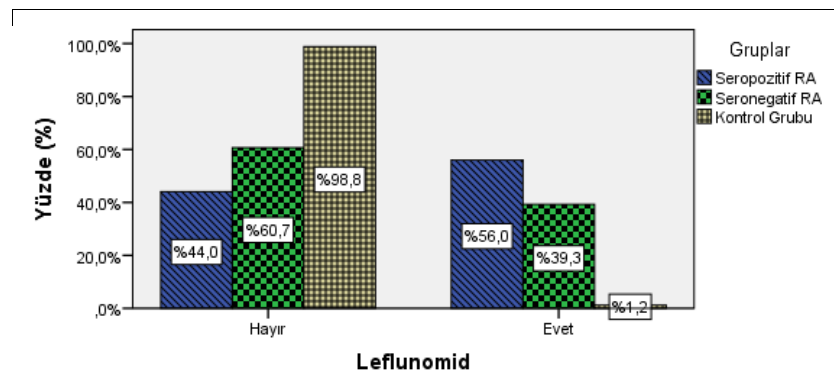
gruplar, diğer medikal tedavilere göre aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).



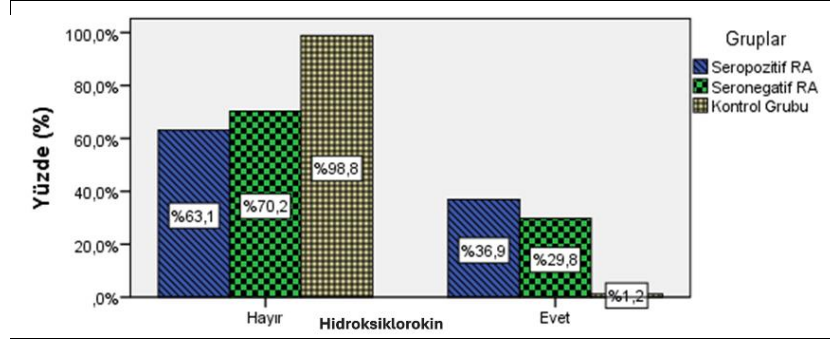
Şekil 4.3. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Steroid Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



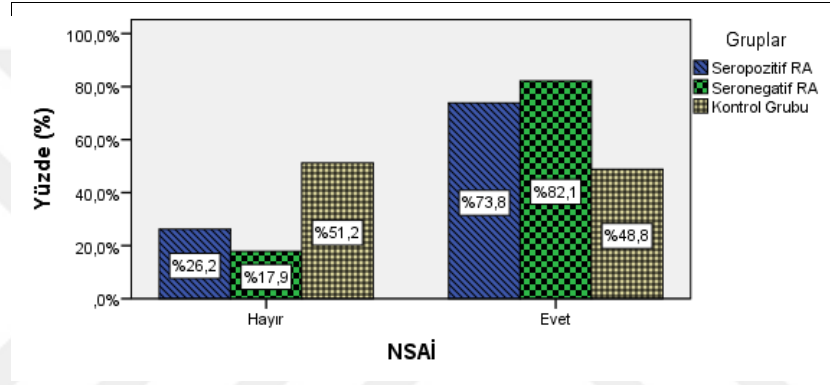
Şekil 4.4. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Sulfasalazin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



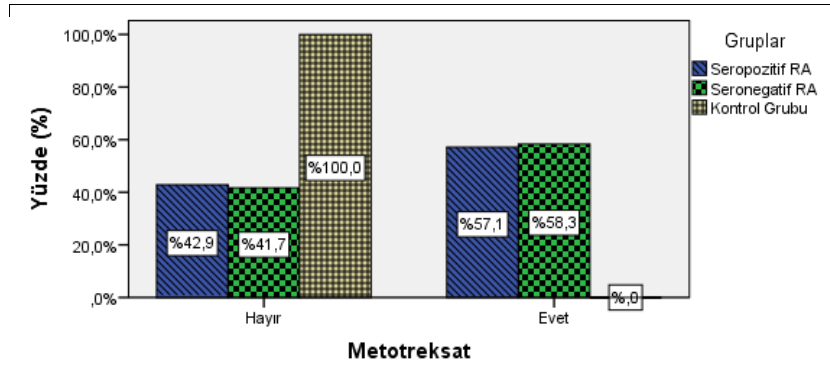
Şekil 4.5. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Leflunomid Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



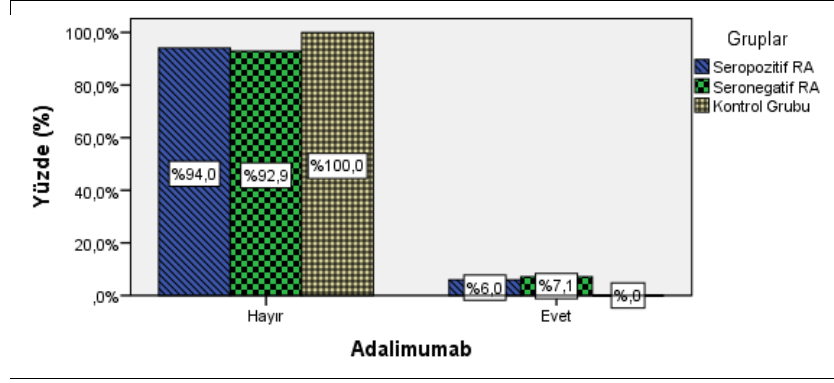
Şekil 4.6. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Hidroksiklorokin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



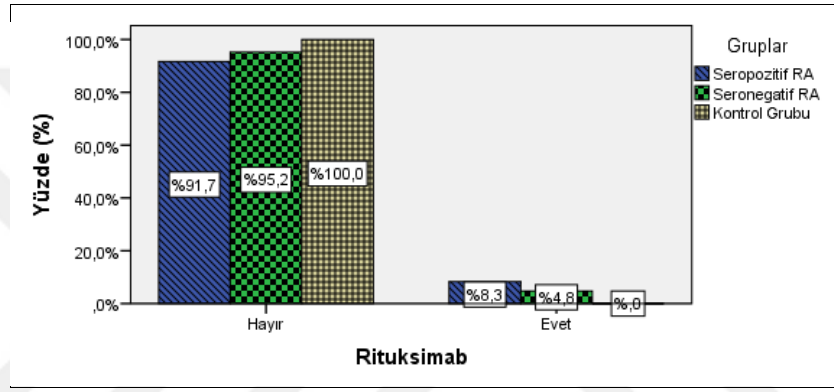
Şekil 4.7. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında NSAİI Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



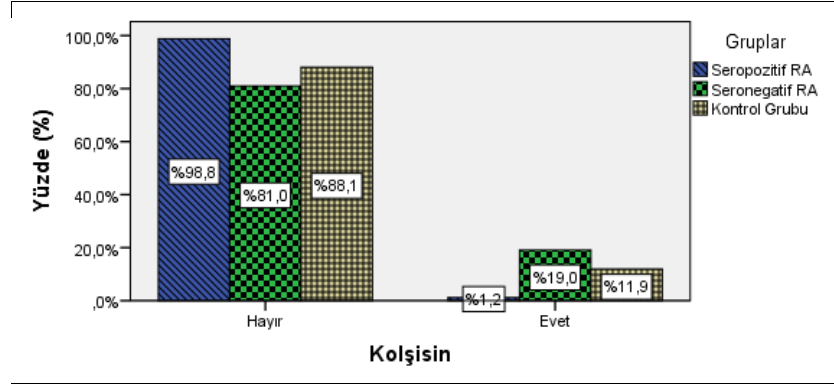
Şekil 4.8. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Metotreksat Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



Şekil 4.9. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Adalimumab Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



Şekil 4.10. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Rituximab Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması



Şekil 4.11. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Kolşisin Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması

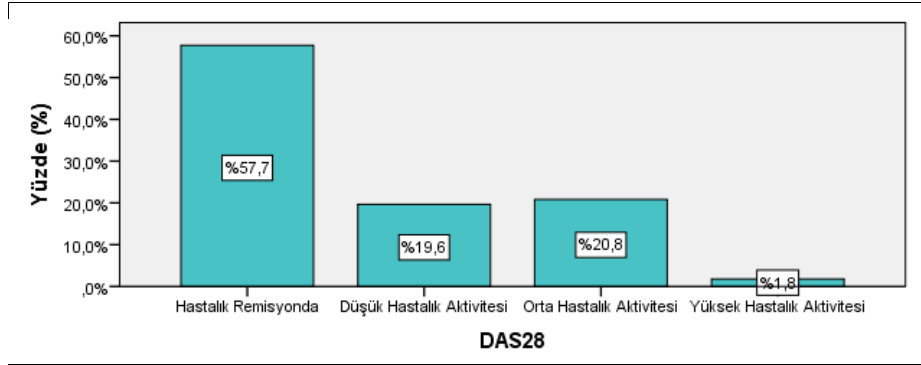
Çalışma gruplarında RA ve OA hastalarında mevcut olan ek hastalık ve hastalığa ait tutulum bulgularının dağılımı incelendiğinde; %18,7 (n=47)'sinde hipertansiyon, %18,7 (n=47)'sinde osteoporoz olduğu, RA hastalarının %30,4 (n=51)'ünde ise sekonder Sjögren sendromunun varlığı tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Araştırma Grubunun (Ek Hastalık ve Hastalık Bulgularının Dağılımı)

Ek Hastalık ve Hastalık Bulguları ¹	Sayı (%)
Hipertansiyon	47 (%18,7)
Osteoporoz	47 (%18,7)
Koroner Arter Hastalığı	25 (%9,9)
Astım	21 (%8,3)
Dislipidemi	19 (%7,5)
KOAH ³	14 (%5,6)
Malignite (Remisyonda)	4 (%1,6)
Benign Prostat Hiperplazisi	3 (%1,2)
Epilepsi	2 (%0,8)
Sekonder Sjögren Sendromu ²	51 (%30,4)
Akciğer Nodülü ²	46 (%27,4)
Akciğer Tutulumu ²	14 (%8,3)

¹: Aynı kişide bir ve/veya birden fazla hastalık/hastalık bulgusu mevcuttu. ²: Sadece RA hastalarında bakılmıştır. ³: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

RA hastalarında, DAS28 aktivasyon skoruna göre hastalığın şiddeti incelendiğinde; %57,7 (n=97)'sinin remisyonda olduğu, %19,6 (n=33)'sının düşük hastalık aktivitesi, %20,8 (n=35)'inin orta hastalık aktivitesi ve %1,8 (n=3)'ünün ise yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. RA Hastalarının DAS28 Aktivasyon Skorlarının Dağılımı.

Seropozitif RA ve seronegatif RA hastalarının DAS28 hastalık aktivasyon skorlarına göre karşılaştırılması Tablo 4 4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında, DAS28 Skorlarına Göre Hastalık Aktivasyonlarının Karşılaştırılması

DAS28 Hastalık Aktivasyon Skoru	Seropozitif RA (n=84) Sayı-(%)	Seronegatif RA (n=84) Sayı-(%)	p
Hastalık Remisyonunda	45 (%53,6)	52 (%61,9)	0,702 ¹
Düşük Hastalık Aktivitesi	18 (%21,4)	15 (%17,9)	
Orta Hastalık Aktivitesi	19 (%22,6)	16 (%19,0)	
Yüksek Hastalık Aktivitesi	2 (%2,4)	1 (%1,2)	

DAS28: disease activity score. ¹: Fisher's Exact Ki-kare Testi.

Tablo 4.4'de göre seropozitif RA ve seronegatif RA hastaları, DAS28 skoruna göre hastalık aktivasyonları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($X^2(3) = 1,459$, $p = 0,702$).

Seropozitif RA tanılı hastalarda İncelenen 84 hastanın 5'inde (%5,95) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 77'sinde (%91,67) normal aralıkta ve 2'sinde (%2,38) referans değerinin üstünde bulunmuştur. Seronegatif RA tanılı hastalarda İncelenen 84 hastanın 1'inde (%1,19) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 69'unda (%82,14) normal aralıkta ve 14'ünde (%16,67) referans değerinin üstünde saptanmıştır. Tüm RA hasta grubu (toplam 168 hasta) değerlendirildiğinde hastaların 6'sında (%3,57) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 146'sında (%86,90) normal referans aralıkta ve 16'sında (%9,52) referans değerinin üzerinde tespit edilmiştir. Kontrol grubunda (toplam 84 hasta) ise: 1 hastada (%1,19) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 67 hastada (%79,76) normal aralıkta ve 16 hastada (%19,05) referans değerinin üstünde ölçülmüştür. Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grubunun ek hastalık ve hastalık bulguları bakımından karşılaştırılması Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Ek Hastalık ve Hastalık Bulguları Bakımından Karşılaştırılması

Ek Hastalık ve Hastalık Bulguları		Seropozitif RA (n=84)		Seronegatif RA (n=84)		Kontrol Grubu (n=84)		P
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Sjögren Sendromu	Var	25	29,8	26	31,0			0,867 ¹
	Yok	59	70,2	58	69,0			
Akciğer Nodülü	Var	30	35,7	16	19,0			0,015¹
	Yok	54	64,3	68	81,0			
Hipertansiyon	Var	13	15,5	13	20,2	17	20,2	0,658 ¹
	Yok	71	84,5	67	79,8	67	79,8	
Osteoporoz	Var	23	27,4	15	17,9	9	10,7	0,021¹
	Yok	61	72,6	69	82,1	75	89,3	
Koroner Arter Hastalığı	Var	7	8,3	7	8,3	11	13,1	0,491 ¹
	Yok	77	91,7	77	91,7	73	86,9	
Astım Hastalığı	Var	9	10,7	9	10,7	3	3,6	0,154 ¹
	Yok	75	89,3	75	89,3	81	96,4	
Akciğer Tutulumu	Var	12	14,3	2	2,4			0,012²
	Yok	72	85,7	82	97,6			
Dislipidemi	Var	7	8,3	5	6,0	7	8,3	0,796 ¹
	Yok	77	91,7	79	94,0	77	91,7	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Var	4	4,8	3	3,6	7	8,3	0,479 ³
	Yok	80	95,2	81	96,4	77	91,7	
Migren	Var	0	0,0	2	2,4	6	7,1	0,030³
	Yok	84	100,0	82	97,6	78	92,9	
Malignite (Remisyonda)	Var	2	2,4	1	1,2	1	1,2	1,000 ³
	Yok	82	97,6	83	98,8	83	98,8	
Benign Prostat Hiperplazisi	Var	1	1,2	0	0,0	2	2,4	0,775 ³
	Yok	83	98,8	84	100,0	82	97,6	
Epilepsi	Var	1	1,2	0	0,0	1	1,2	1,000 ³
	Yok	83	98,8	84	100,0	83	98,8	
	Yok	84	100,0	84	100,0	84	100,0	

¹: Pearson Ki-kare Testi. ²: Yates Ki-kare Testi (Continuity Correction). ³: Fisher's Exact Ki-kare Testi.

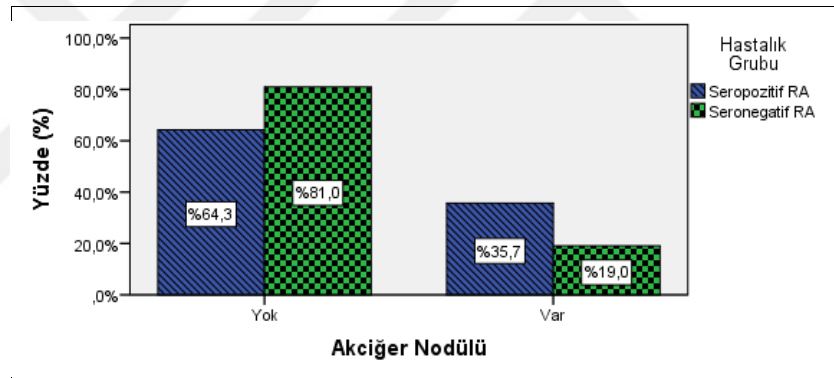
Tablo 4.5'e göre seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grupları ek hastalık ve hastalık bulguları bakımından aralarında karşılaştırıldığında; seropozitif RA hastalarında görülen akciğer nodülü oranı (%35,7), seronegatif RA hastalarına

(%19,0) göre daha yüksek oranda tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($X^2 (1) = 5,867$, $p = 0,015$) (Şekil 4.13).

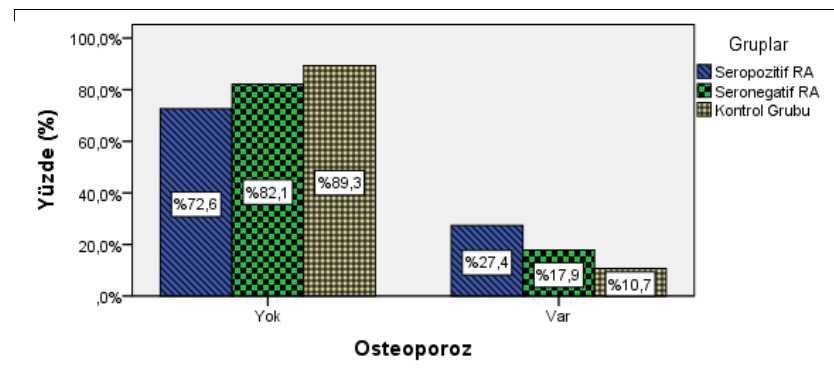
Araştırma grupları osteoporoz varlığına göre aralarında karşılaştırıldığında; seropozitif RA hastalarında osteoporoz bulunma oranı (%27,4), seronegatif RA hastaları (%17,9) ve kontrol grubuna (%10,7) göre daha yüksek oranda bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($X^2 (2) = 7,742$, $p = 0,021$) (Şekil 4.14)

Seropozitif RA hastalarında görülen akciğer tutulumu oranı (%14,3), seronegatif RA hastalarında görülen akciğer tutulum oranına (%2,4) göre daha yüksek oranda bulundu. Bu yüksek oran istatistiksel olarak da anlamlıydı ($X^2 (1) = 6,312$, $p = 0,012$) (Şekil 4.15).

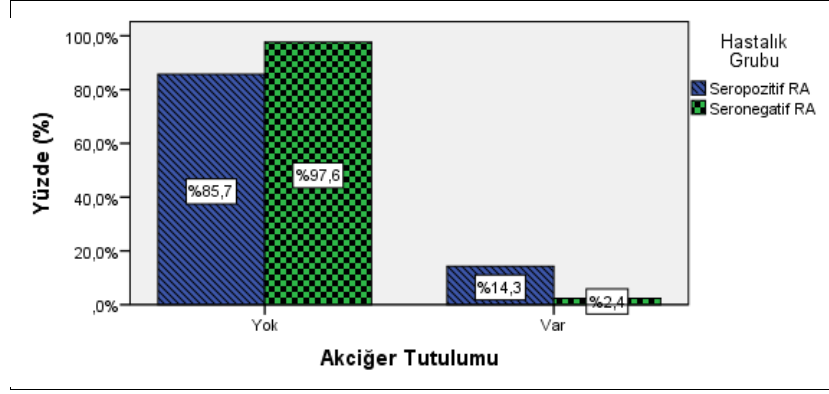
Tablo 4.5'e göre gruplar, diğer ek hastalık ve hastalık bulgularına göre karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 4.13. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında Akciğer Nodülü Görülme Durumlarının Karşılaştırılması



Şekil 4.14. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarında Osteoporoz Durumlarının Karşılaştırılması



Şekil 4.15. Seropozitif RA ve Seronegatif RA Hastalarında Akciğer Tutulumu Görülme Durumlarının Karşılaştırılması

Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları bakımından karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Grubunun; Laboratuvar Bulguları Bakımından Karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Seropozitif RA		Seronegatif RA		Kontrol Grubu		P
	Sayı	Ortalama±Standart Sapma (En Küçük-En Büyük Değer)	Sayı	Ortalama±Standart Sapma (En Küçük-En Büyük Değer)	Sayı	Ortalama±Standart Sapma (En Küçük-En Büyük Değer)	
Ürik Asit (mg/dL)	84	4,3±1,2	84	4,9±1,5	84	5,2±1,2	0,000 ^{1a}
CRP (mg/dL)	84	3,67 (0,25-113,2)	84	3,56 (0,11-49)	84	2,49 (0-43,9)	0,180 ³
ESH (mm/saat)	84	13,0 (2-63)	84	14,0 (2-68)	84	10,0 (2-39)	0,071 ³
RF (IU/mL)	84	68,0 (2-632)	84	10,65 (0-166)			0,000 ²
Anti-CCP (IU/mL)	84	340,0 (7-609)	84	7,0 (0-14)			0,000 ²
tGFH (ml/dakika)	84	97,1±15,7	84	95,7±13,4	84	93,8±12,5	0,316 ¹
Hemoglobin (g/dL)	84	13,5±1,7	84	13,1±1,4	84	13,7±1,4	0,037 ¹
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	84	263,0 (115-601)	84	274,0 (147-521)	84	265,5 (159-452)	0,380 ³
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	84	4,4 (1,3-11,6)	84	3,7 (1,6-11,2)	84	3,9 (2,3-7,6)	0,072 ³
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	84	1,8 (0,8-13,1)	84	1,9 (0,6-10,9)	84	2,1 (1-4,5)	0,016 ³²
Sii	84	701,0 (138,7-2494)	84	521,3 (142,5-2898)	84	560,5 (176,6-1660,7)	0,024 ³²

CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, anti-CCP: anti-siklik sitrillenmiş peptid, tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Sii: sistemik inflamatuvar indeks. ¹: One-Way ANOVA. ²: Mann-Whitney U Testi. ³: Kruskal-Wallis Testi. ^a: Post Hoc Tests-Tukey HSD.

Tablo 4.6'ya göre, seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grupları ürik asit ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı (Post Hoc Tests-Tukey HSD Testi). Bu karşılaştırmalara göre; seropozitif RA hastalarının ürik asit değeri ortalamasının ($4,3\pm 1,2$), seronegatif RA hastaları ($4,9\pm 1,5$) ve kontrol grubuna göre ($5,2\pm 1,2$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ve farkın seropozitif RA hastalarından kaynaklandığı görüldü. Diğer gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı (pseropozitif RA-seronegatif RA=0,011), (pseropozitif RA-kontrol=0,000), (pseronegatif RA-kontrol=0,215) (Şekil 4.16).

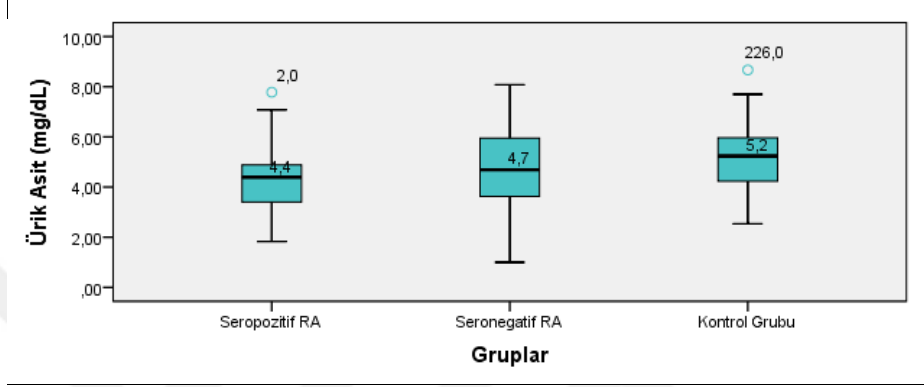
Araştırma grupları hemoglobin seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,037$). Bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı (Post Hoc Tests-Tukey HSD Testi). Bu karşılaştırmalara göre; seronegatif RA hastalarının hemoglobin değeri ortalamasının ($13,1\pm 1,4$), kontrol grubuna ($13,7\pm 1,4$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Diğer gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı ((pseronegatif RA-kontrol=0,029), (pseronegatif RA-seropozitif RA=0,291), (pseropozitif RA-kontrol=0,537)) (Şekil 4.17).

Çalışma grupları lenfosit düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,016$). Bu karşılaştırmalara göre; farkın nedeninin, seropozitif RA hastalarının lenfosit ortanca değerinin ($1,8$ ($0,8-13,1$)), kontrol grubuna ($2,1$ ($1-4,5$)) göre daha düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Diğer gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı ((pseropozitif RA-kontrol=0,005), (pseropozitif RA-seronegatif RA=0,138), (pseronegatif RA-kontrol=0,141)) (Şekil 4.18).

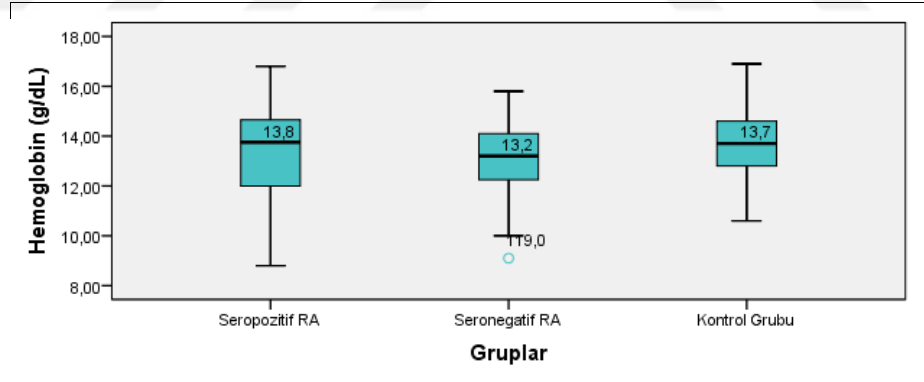
Çalışma grupları Sİİ seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,024$). Farkın nedeninin, seropozitif RA hastalarının Sİİ ortanca değerinin ($701,0$ ($138,7-2494$)), seronegatif RA hastaları ($521,3$ ($142,5-2898$)) ve kontrol grubuna ($560,5$ ($176,6-1660,7$)) göre daha yüksek

olmasından kaynaklandığı bulundu. Diğer grupların ikili karşılaştırılmasında ise istatistiksel fark saptanmadı ((pseropozitif RA-kontrol=0,009), (pseropozitif RA-seronegatif RA=0,037), (pseronegatif RA-kontrol=0,941)) (Şekil 4.19).

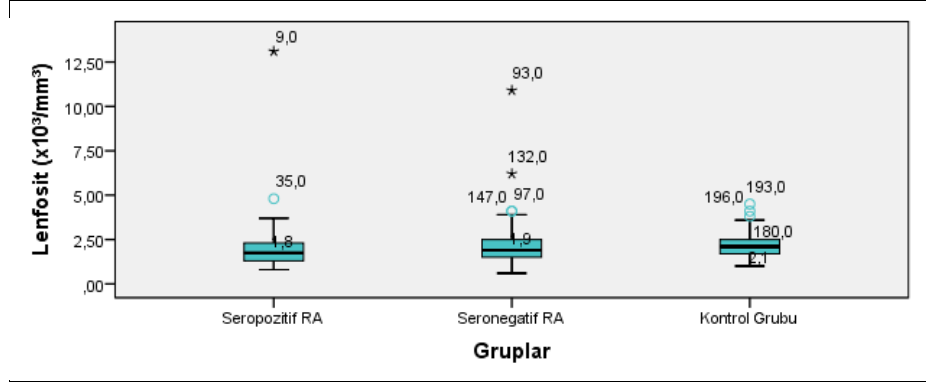
Tablo 4.6’da da görüldüğü gibi diğer değişkenler ile araştırma grupları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



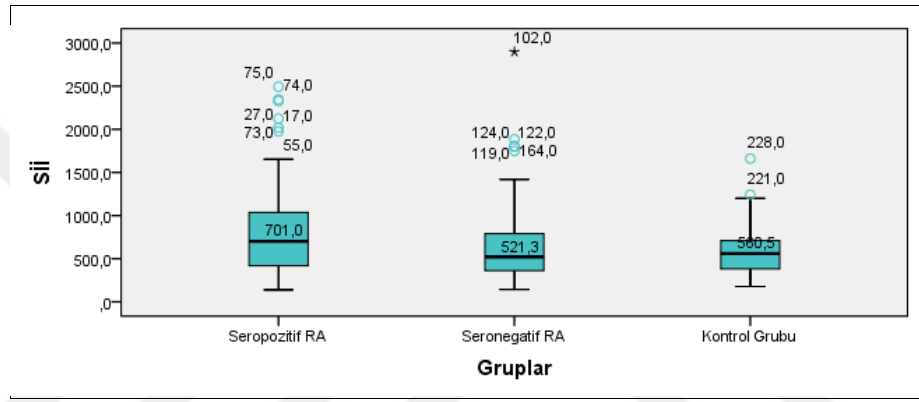
Şekil 4.16. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Ürik Asit Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.17. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.18. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.19. Seropozitif RA, Seronegatif RA ve Kontrol Çalışma Gruplarının SII Değerlerinin Karşılaştırılması. SII: sistemik inflamatuvar indeksi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarında Ürik asit karşılaştırılması Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Gruplarında Ürik asit Karşılaştırılması

Ürik Asit (mg/dL)	Seropozitif RA Sayı (%)	Seronegatif RA Sayı (%)	Toplam RA Sayı (%)	Kontrol Grubu Sayı (%)
Düşük	5 (%5,95)	1 (%1,19)	6 (%3,57)	1 (%1,19)
Normal	77 (%91,67)	69 (%82,14)	146 (%86,90)	67 (%79,76)
Yüksek	2 (%2,38)	14 (%16,67)	16 (%9,52)	16 (%19,05)
Toplam	84 (%100,0)	84 (%100,0)	168 (%100,0)	84 (%100,0)

* Tabloda sunulan ürik asit düzeylerinin 'referans değerinin altında', 'normal aralıkta' ve 'referans değerinin üstünde' şeklindeki sınıflandırması, çalışmada kullanılan laboratuvarın belirttiği referans değer aralıkları (Kadınlar için 2.4 – 6.0mg/dL mg/dL; Erkekler için 3.4 – 7.0mg/dL mg/dL) temel alınarak yapılmıştır."

Tablo 4.8. Çalışma Grubunda Ürik asitin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		p
	Sayı	Ortalama±Standart Sapma Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	Sayı	Ortalama±Standart Sapma Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	
Ürik Asit (mg/dL)	197	4,5±1,3	55	5,6±1,2	0,000 ¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

Tablo 4.8 incelendiğinde erkek hastalarda ürik asit değeri ortalaması (5,6±1,2), kadın hastalara göre (4,5±1,3) daha yüksek tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).

Erkek seropozitif RA hastalarında ölçülen ürik asit seviyeleri ortalaması (5,35±1,13), kadın seropozitif RA hastalarına göre (3,80±0,92) daha yüksek tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da çok anlamlı bulundu (p=0,000) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Seropozitif RA Hastalarında Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Seropozitif RA Hastaları	Kadın		Erkek		p
	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	
Ürik Asit (mg/dL)	59	3,80±0,92	25	5,35±1,13	0,000 ¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

Erkek seronegatif RA hastalarında ölçülen ürik asit seviyeleri ortalaması (6,36±1,14), kadın seronegatif RA hastalarına göre (4,65±1,41) daha yüksek tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da çok anlamlı bulundu (p=0,000) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Seronegatif RA Hastalarında Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.

Seronegatif RA Hastaları	Kadın		Erkek		p
	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	
Ürik Asit (mg/dL)	74	4,65±1,41	10	6,36±1,14	0,000 ¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

Kontrol grubunda ölçülen ürik asit seviyeleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,058$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Serum Ürik Asit Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.

Kontrol Grubu	Kadın		Erkek		p
	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	
Ürik Asit (mg/dL)	64	5,05±1,20	20	5,65±1,22	0,058 ¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

Seropozitif RA hastalarında, ürik asit seviyeleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar bulguları ve DAS28 skoru arasındaki Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Seropozitif RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Laboratuvar Bulguları ve DAS28 Skoru Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Ürik Asit (mg/dL) (n=84)	
	r ¹	p
Yaş (yıl)	0,095	0,390
Hastalık Süresi (yıl)	-0,202	0,066
CRP (mg/dL)	-0,027	0,804
ESH (mm/saat)	-0,243	0,026
RF (IU/mL)	-0,047	0,671
Anti- CCP (IU/mL)	0,056	0,614
tGFH (ml/dakika)	-0,322	0,003
Hemoglobin (g/dL)	0,380	0,000
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	0,067	0,542
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	0,155	0,160
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	0,042	0,703
Sİİ	0,015	0,889
DAS28	-0,151 ²	0,170

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, anti-CCP: anti-siklik sitrillenmiş peptid, tGFH: Tahmini glomerüler filtasyon hızı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeksi, DAS28: disease activity score.

¹: Pearson Korelasyon Testi. ²: Spearman's Korelasyon Testi.

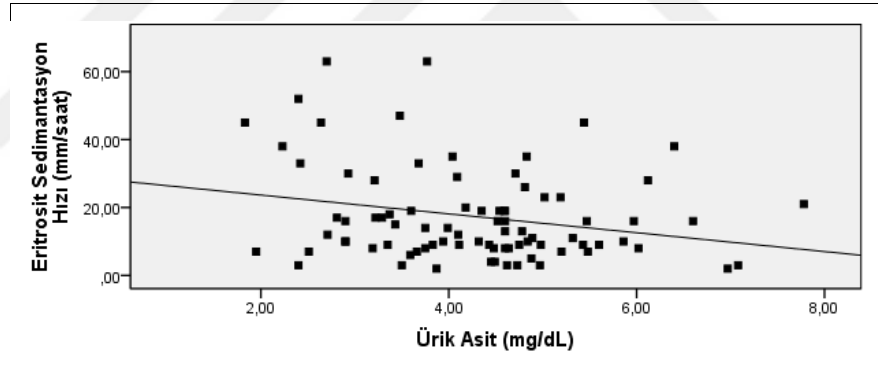
Seropozitif RA hastalarında, ürik asit seviyeleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar bulguları ve DAS28 skoru arasındaki Tablo 4 12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12’ye göre seropozitif RA hastalarında ürik asit seviyeleri arttıkça, ESH azalmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,243$, $p=0,026$) (Şekil 4.20)

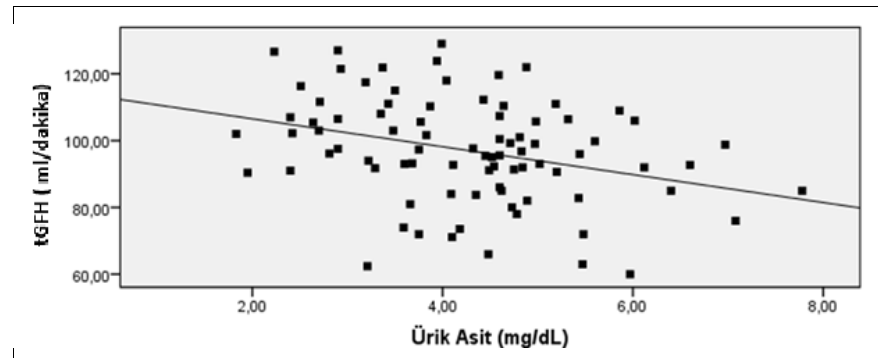
Seropozitif RA hastalarında ürik asit seviyeleri arttıkça, tGFH seviyeleri azalmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($r=-0,322$, $p=0,003$) (Şekil 4.21).

Seropozitif RA hastalarında ürik asit seviyeleri arttıkça, hemoglobin seviyeleri de artmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($r=0,380$, $p=0,000$) (Şekil 4.22).

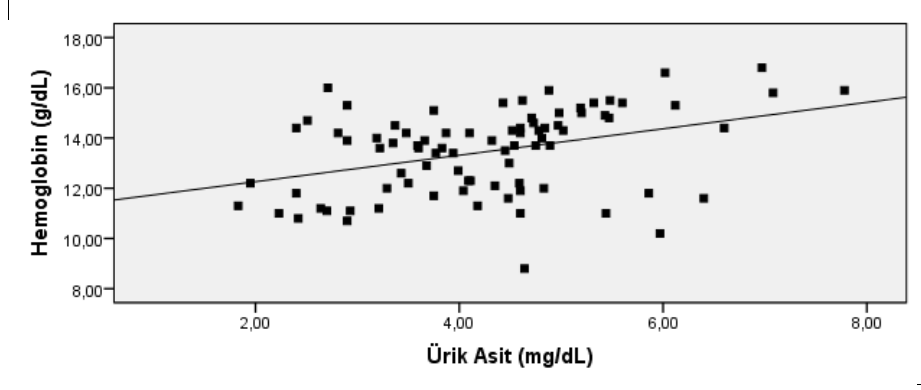
Seropozitif RA hastalarında; diğer değişkenler ile ürik asit seviyeleri arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.20. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Eritrosit Sedimantasyon Hızı Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması



Şekil 4.21. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile tGFH Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı



Şekil 4.22. Seropozitif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Seronegatif RA hastalarında, ürik asit seviyeleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar bulguları ve DAS28 skoru arasındaki korelasyon Tablo 4.13'de sunulmuştur.

Tablo 4.13. Seronegatif RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Laboratuvar Bulguları ve DAS28 Skoru Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Ürik Asit (mg/dL) (n=84)	
	r ¹	p
Yaş (yıl)	0,114	0,300
Hastalık Süresi (yıl)	-0,099	0,373
CRP (mg/dL)	0,070	0,527
ESH (mm/saat)	-0,033	0,767
RF (IU/mL)	0,081	0,465
Anti-CCP (IU/mL)	0,087	0,429
tGFH (ml/dakika)	-0,389	0,000
Hemoglobin (g/dL)	0,218	0,046
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	-0,017	0,878
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	0,193	0,079
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	0,225	0,039
Sİİ	-0,075	0,498
DAS28	-0,111 ²	0,316

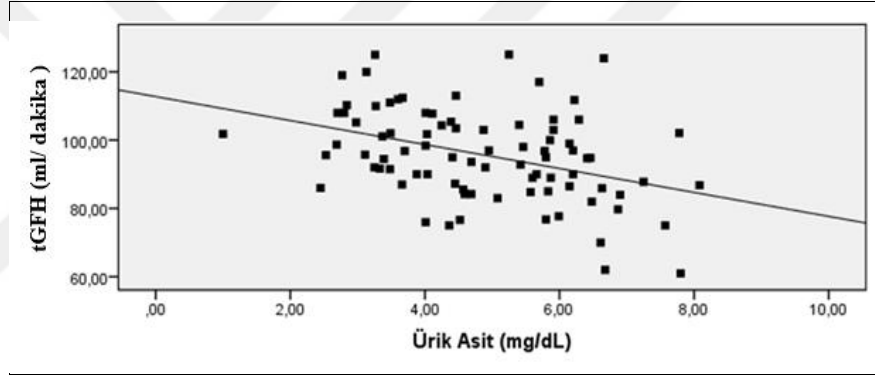
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, anti-CCP: anti-siklik sitrülennmiş peptid, tGFH: Tahmini glomerüler filtasyon hızı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeksi, DAS28: disease activity score.¹: Pearson Korelasyon Testi. ²: Spearman's Korelasyon Testi.

Tablo 4.13'e göre seronegatif RA hastalarında; ürik asit seviyeleri arttıkça, tGFH seviyeleri azalmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($r=-0,389$, $p=0,000$) (Şekil 4.23).

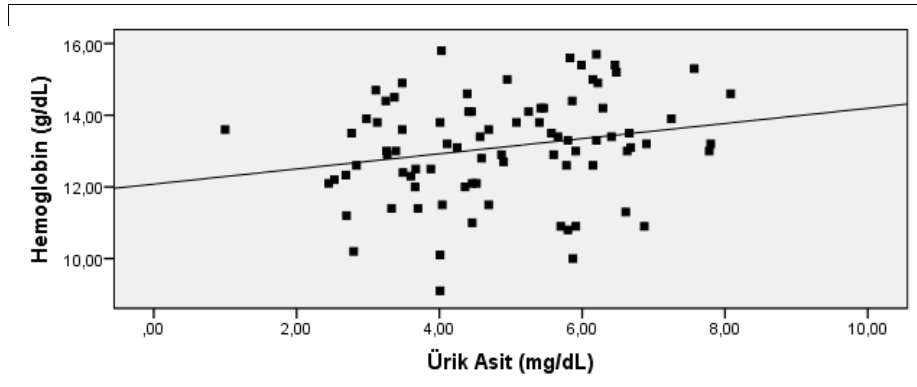
Seronegatif RA hastalarında; ürik asit seviyeleri arttıkça, hemoglobin seviyeleri de artmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,218$, $p=0,046$) (Şekil 4.24).

Seronegatif RA hastalarında; ürik asit seviyeleri arttıkça, lenfosit seviyeleri de artmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,225$, $p=0,039$) (Şekil 4.25).

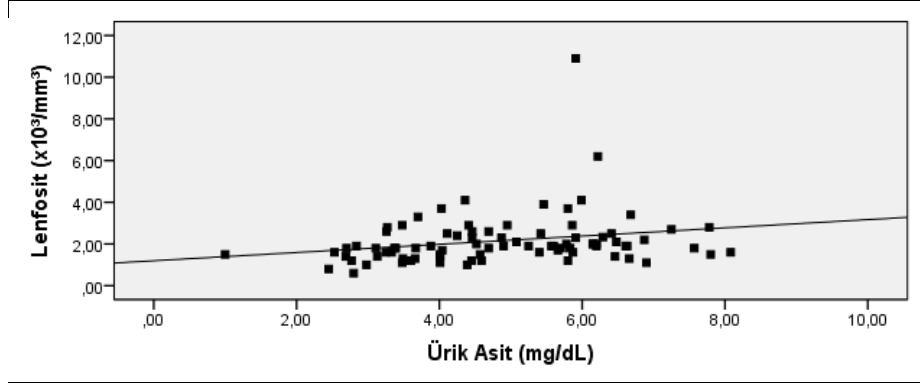
Seronegatif RA hastalarında; diğer değişkenler ile ürik asit seviyeleri arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.23. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile tGFH Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı



Şekil 4.24. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması



Şekil 4.25. Seronegatif RA Hastalarında Ürik Asit Değerleri ile Lenfosit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda, ürik asit seviyeleri ile yaş ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kontrol Grubunda, Ürik Asit Düzeyleri ile Yaş ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

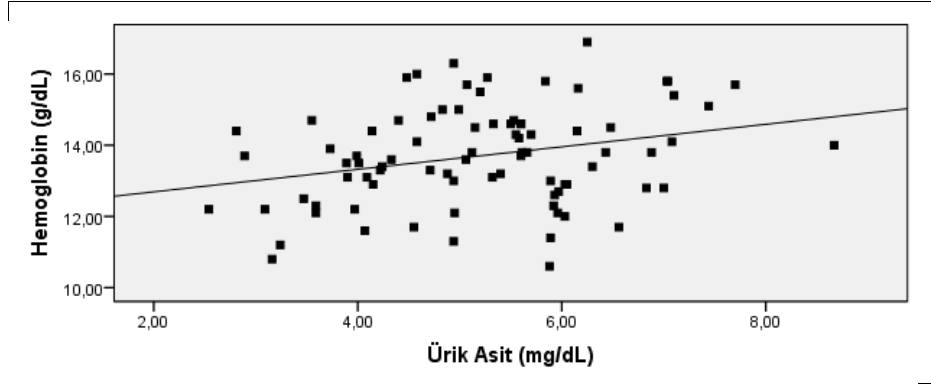
Değişkenler	Ürik Asit (mg/dL) (n=84)	
	r ¹	p
Yaş (yıl)	-0,116	0,292
CRP (mg/dL)	0,196	0,074
ESH (mm/saat)	-0,025	0,819
tGFH (ml/dakika)	-0,047	0,672
Hemoglobin (g/dL)	0,280	0,010
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	0,054	0,627
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	0,111	0,317
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	0,269	0,013
Sİİ	-0,102	0,357

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C-reaktif protein, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon hızı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks.¹: Pearson Korelasyon Testi.

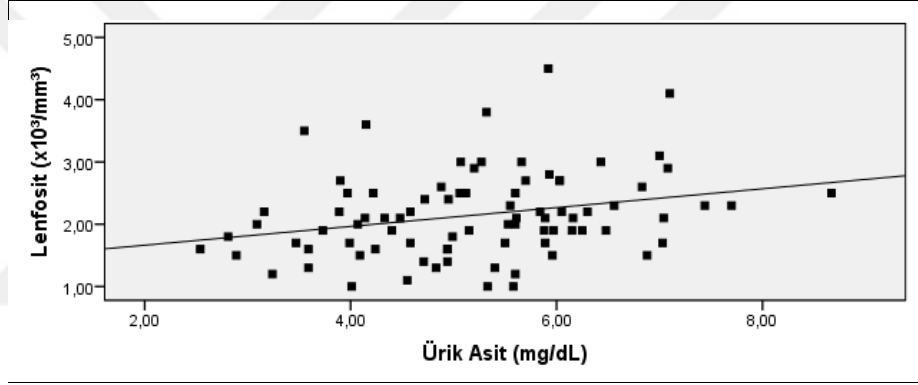
Tablo 4.14’e göre kontrol grubunda ürik asit seviyeleri arttıkça, hemoglobin seviyeleri de artmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0,280, p=0,010) (Şekil 4.26).

Kontrol grubunda; ürik asit seviyeleri arttıkça, lenfosit seviyeleri de artmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı

($r=0,269$, $p=0,013$) (Şekil 4.27). Kontrol grubunda; diğer değişkenler ile ürik asit seviyeleri arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.26. Kontrol Grubunda Ürik Asit Değerleri ile Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması



Şekil 4.27. Kontrol Grubunda Ürik Asit Değerleri ile Lenfosit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Seropozitif RA hastalarında, klinik durumları ile yaş, hastalık süresi ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon Tablo 4.15’de sunulmuştur

Tablo 4.15. Seropozitif RA Hastalarında, Klinik Aktivasyon (DAS28) Durumları ile Yaş, Hastalık Süresi ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

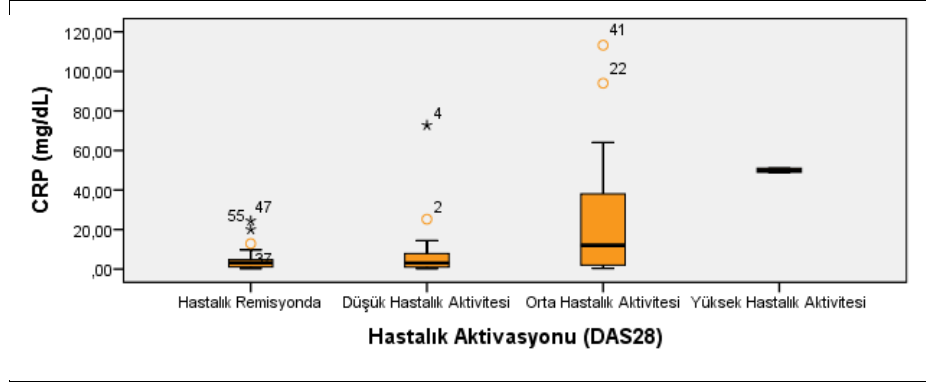
Değişkenler	Hastalık Aktivasyonu (DAS28) (n=84)	
	r ¹	p
Yaş (yıl)	0,076	0,491
Hastalık Süresi (yıl)	0,022	0,843
CRP (mg/dL)	0,351	0,001
ESH (mm/saat)	0,252	0,021
RF (IU/mL)	0,093	0,399
Anti-CCP (IU/mL)	0,034	0,759
tGFH(ml/dakika)	0,085	0,443
Hemoglobin (g/dL)	-0,097	0,378
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	0,096	0,383
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	0,073	0,507
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	-0,019	0,864
Sİİ	0,107	0,332

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı DAS28: disease activity score, CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, anti-CCP: anti-siklik sitrillenmiş peptid, tGFH: Tahmini glomerüler filtasyon hızı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeksi.

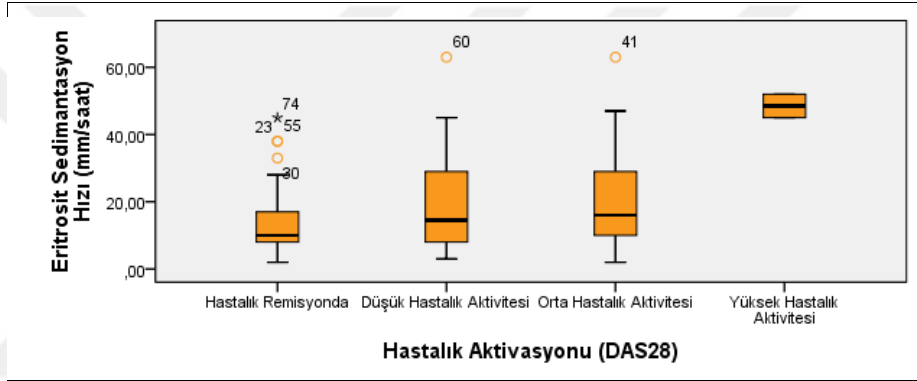
¹: Spearman's Korelasyon Testi.

Tablo 4.15'e göre seropozitif RA hastalarında; CRP düzeyi arttıkça, hastalık aktivasyon şiddeti de (DAS28) artmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak da anlamlıydı (r=0,351, p=0,001) (Şekil 4.28).

Seropozitif RA hastalarında; ESH seviyeleri arttıkça, hastalık aktivasyon şiddeti de (DAS28) artmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0,252, p=0,021) (Şekil 4.29). Seropozitif RA hastalarında; diğer değişkenler ile hastalık aktivasyon düzeyleri (DAS28) arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0,05).



Şekil 4.28. Seropozitif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile CRP Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması



Şekil 4.29. Seropozitif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile Eritrosit Sedimentasyon Hızı Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Seronegatif RA hastalarında, klinik aktivasyon (DAS28 skoruna göre) durumları ile yaş, hastalık süresi ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon Tablo 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Seronegatif RA Hastalarında, Klinik Aktivasyon (DAS28) Durumları ile Yaş, Hastalık Süresi ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

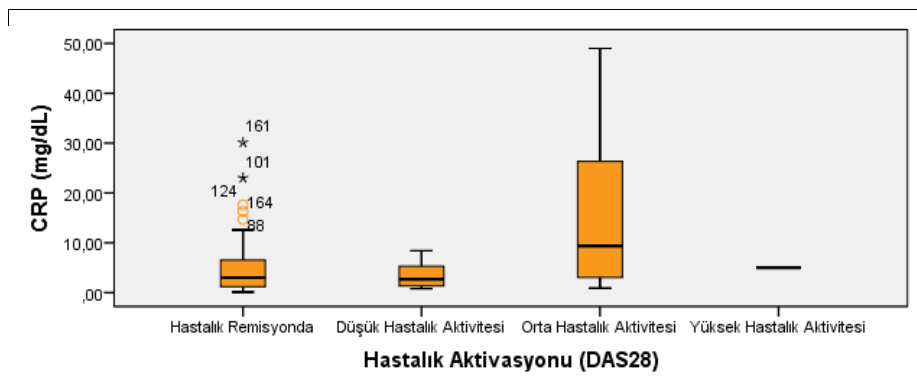
Değişkenler	Hastalık Aktivasyonu (DAS28) (n=84)	
	r ¹	p
Yaş (yıl)	0,113	0,307
Hastalık Süresi (yıl)	-0,068	0,537
CRP (mg/dL)	0,222	0,042
ESH (mm/saat)	0,202	0,065
RF (IU/mL)	0,043	0,698
anti-CCP (IU/mL)	0,140	0,205
tGFH(ml/dakika)	-0,188	0,086
Hemoglobin (g/dL)	-0,125	0,258
Platelet (Trombosit) (x10 ³ /mm ³)	0,172	0,117
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	0,085	0,442
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	0,136	0,219
Sİİ	-0,012	0,912

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı DAS28: disease activity score, CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, anti-CCP: anti-siklik sitrillenmiş pe: ptid, tGFH: Tahmini glomerüler filtasyon hızı, Sİİ: sistemik inflamatuvar indeksi.

¹: Spearman's Korelasyon Testi.

Tablo 4.16'ya göre seronegatif RA hastalarında; CRP düzeyi arttıkça, hastalık aktivasyon şiddeti de (DAS28) artmaktaydı. Aralarında ki bu ilişki düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,222$, $p=0,042$) (Şekil 4.30).

Seronegatif RA hastalarında; diğer değişkenler ile hastalık aktivasyon düzeyleri (DAS28) arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.30. Seronegatif RA Hastalarında, Hastalık Aktivasyonu (DAS28) ile CRP Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. CRP: C-reaktif protein.

Seropozitif RA hastalarında, akciğer tutulumuna kan ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Seropozitif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumuna Göre Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Seropozitif RA Hastaları		Ürik Asit (mg/dL)		p
		Sayı	Ortalama±Standart Sapma Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	
Akciğer Tutulumu	Var	12	4,63±1,16	0,268 ¹
	Yok	72	4,20±1,22	

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi. ²: Mann-Whitney U Testi.

Tablo 4.17’ye göre seropozitif RA hastalarında; akciğer tutulumuna göre, ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Seronegatif RA hastalarında, akciğer tutulumuna göre, kan ürik asit değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.18’de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Seronegatif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumuna Göre, Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Seronegatif RA Hastaları		Ürik Asit (mg/dL)		p ¹
		Sayı	Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	
Akciğer Tutulumu	Var	2	4,64 (4,59-4,69)	0,965
	Yok	82	4,78 (1-8,08)	

¹: Mann-Whitney U Testi.

Tablo 4.18’e göre seronegatif RA hastalarında; akciğer tutulumuna göre, ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda RA hastalarımızda pulmoner tutulum bulguları olan hastalarımızın diğer parametreler ile özellikle ürik asit düzeyleri ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Seropozitif RA hastalarında, akciğer tutulumu hastalık aktivasyon düzeylerinin (DAS28) karşılaştırılması Tablo 4.19’da sunulmuştur.

Tablo 4.19. Seropozitif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumu Hastalık Aktivasyon Düzeylerinin (DAS28) Karşılaştırılması

Seropozitif RA Hastaları		Hastalık Aktivasyonu (DAS28) (n=84)				p ¹
		Hastalık Remisyonunda	Düşük Hastalık Aktivitesi	Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Akciğer Tutulumu	Var	6 (%13,3)	2 (%11,1)	4 (%21,1)	0 (%0,0)	0,778
	Yok	39 (%86,7)	16 (%88,9)	15 (%78,9)	2 (%100,0)	

¹: Fisher's Exact Ki-kare Testi.

Tablo 4.19'a göre seropozitif RA hastalarında; akciğer tutulumu, hastalık aktivasyon düzeyleri (DAS28) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Seronegatif RA hastalarında, akciğer tutulumuna göre hastalık aktivasyon düzeylerinin (DAS28) karşılaştırılması Tablo 4.20'de sunulmuştur.

Tablo 4.20. Seronegatif RA Hastalarında; Akciğer Tutulumu Hastalık Aktivasyon Düzeylerinin (DAS28) Karşılaştırılması

Seronegatif RA Hastaları		Hastalık Aktivasyonu (DAS28) (n=84)				p ¹
		Hastalık Remisyonunda	Düşük Hastalık Aktivitesi	Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Akciğer Tutulumu	Var	0 (%0,0)	1 (%6,7)	1 (%6,3)	0 (%0,0)	0,157
	Yok	52 (%100,0)	14 (%93,3)	15 (%93,7)	1 (%100,0)	

¹: Fisher's Exact Ki-kare Testi. **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.** Tablo

.20'ye göre seronegatif RA hastalarında; akciğer tutulumuna göre, hastalık aktivasyon düzeyleri (DAS28) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

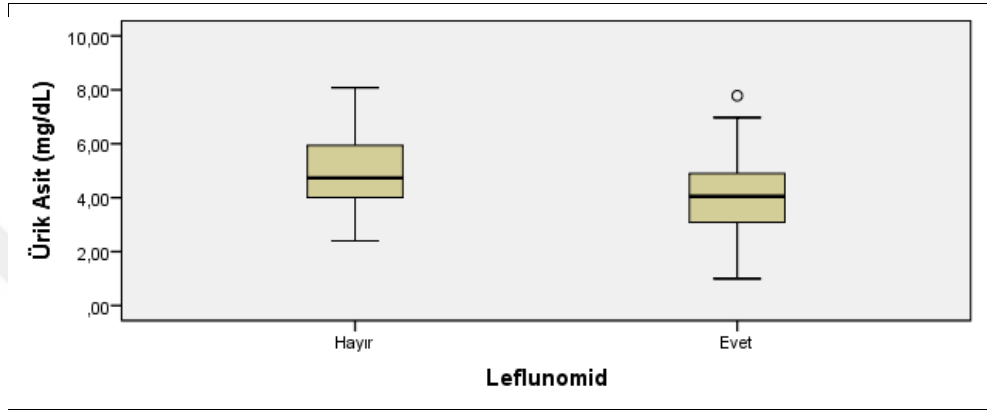
Çalışmaya aldığımız hastalarımızda hastaların aldıkları medikal tedavilerin ürik asit düzeylerine etkisi de araştırıldı. Kullandıkları tedavi seçeneklerine göre ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. RA Hastalarının Aldıkları Medikal Tedavilerin Ürik Asit Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

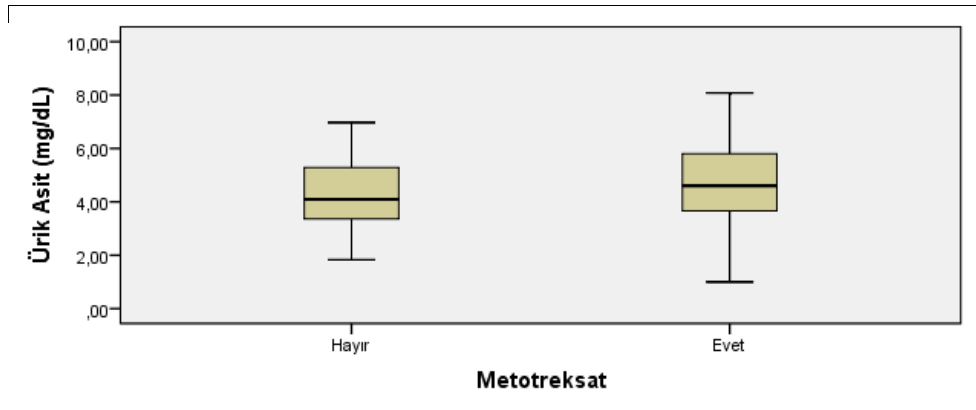
Medikal Tedavi		Ürik Asit (mg/dL)		p
		Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	
Kortikosteroid	Evet	74	4,58±1,44	0,831 ¹
	Hayır	94	4,53±1,33	
Sülfasalazin	Evet	33	4,31±1,27	0,258 ¹
	Hayır	135	4,61±1,40	
Leflunomid	Evet	80	4,10±1,31	0,000¹
	Hayır	88	4,97±1,31	
Hidroksiklorokin	Evet	56	4,44±1,44	0,435 ¹
	Hayır	112	4,61±1,35	
NSAİİ	Evet	131	4,54±1,39	0,798 ¹
	Hayır	37	4,61±1,36	
Metotreksat	Evet	97	4,75±1,43	0,035¹
	Hayır	71	4,29±1,27	
Azotiopurin	Evet	1	4,69 (-)	0,789 ²
	Hayır	167	4,49 (1-8,08)	
Statin	Evet	11	4,69 (3,22-6,12)	0,396 ²
	Hayır	157	4,46 (1-8,08)	
	Hayır	151	4,56±1,34	
Kolşisin	Evet	17	4,65±1,22	0,762 ¹
	Hayır	151	4,54±1,40	
ACEİ/ARB	Evet	21	4,71±1,41	0,590 ¹
	Hayır	147	4,53±1,38	
	Hayır	148	4,58±1,41	
Asetil salisilik asit	Evet	19	4,46±1,40	0,756 ¹
	Hayır	149	4,57±1,38	
Etanercept	Evet	5	6,20 (3,35-6,68)	0,193 ²
	Hayır	163	4,49 (1-8,08)	
İnfliksimab	Evet	1	6,22 (-)	0,190 ²
	Hayır	167	4,49 (1-8,08)	
Adalimumab	Evet	11	4,33±1,52	0,577 ¹
	Hayır	157	4,57±1,37	
Tosilizumab	Evet	5	4,01 (1,83-4,88)	0,166 ²
	Hayır	163	4,52 (1-8,08)	
Golimumab	Evet	3	4,64 (4,01-5,46)	0,742 ²
	Hayır	165	4,49 (1-8,08)	
Rituksimab	Evet	11	4,48 (2,40-6,60)	0,489 ²
	Hayır	157	4,52 (1-8,08)	
Tofasitinib	Evet	7	4,83 (2,98-5,86)	0,751 ²
	Hayır	161	4,49 (1-8,08)	
	Hayır	166	4,52 (1-8,08)	
	Hayır	165	4,52 (1-8,08)	

RA: Romatoid artrit, NSAİİ: non-steroidal anti-inflamatuar¹: Bağımsız Örneklem t-Testi. ²: Mann-Whitney U Testi.

Tablo 4.21'e göre leflunomid kullanan RA hastalarının ürik asit düzeyi ortalaması ($4,10 \pm 1,31$), leflunomid kullanmayan RA hastalarına göre ($4,97 \pm 1,31$) daha düşük ve istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($p=0,000$) (Şekil 4.31). Metotreksat kullanan RA hastalarının ürik asit düzeyi ortalaması ($4,75 \pm 1,43$), metotreksat kullanmayan RA hastalarına göre ($4,29 \pm 1,27$) daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,035$) (Şekil 4.32).



Şekil 4.31. RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeylerinin Leflunomid Kullanma Durumuna Göre Karşılaştırılması



Şekil 4.32. RA Hastalarında, Ürik Asit Düzeylerinin Metotreksat Kullanma Durumuna Göre Karşılaştırılması

Leflunomid kullanmayan seronegatif RA hastalarının ürik asit düzeyleri ortalaması ($5,25 \pm 1,34$), leflunomid kullanmayan seropozitif RA hastalarının ürik asit düzeylerine göre ($4,59 \pm 1,20$) daha yüksek, istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,020$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Leflunomid Kullanmayan RA Hastalarında Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Leflunomid Kullanmayan Hastalar	Seropozitif RA		Seronegatif RA		p
	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	
Ürik Asit (mg/dL)	37	4,59±1,20	51	5,25±1,34	0,020¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

Metotreksat kullanmayan seronegatif RA hastalarının ürik asit düzeyleri ortalaması (4,49±1,30), metotreksat kullanmayan seropozitif RA hastalarının ürik asit düzeylerine göre (4,11±1,25) daha yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,206) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Metotreksat Kullanmayan RA Hastalarında Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Metotreksat Kullanmayan Hastalar	Seropozitif RA		Seronegatif RA		p
	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	
Ürik Asit (mg/dL)	36	4,11±1,25	35	4,49±1,30	0,206 ¹

¹: Bağımsız Örneklem t-Testi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada serum ürik asit seviyeleri hem seropozitif hem de seronegatif RA hasta alt gruplarında ve kontrol grubu olarak dahil edilen Osteoartrit (OA) hastalarında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, ürik asit düzeylerinin hastalık aktivitesiyle olan ilişkisi, eklem dışı organ tutulumundaki potansiyel rolü ve hastaların kullanmakta olduğu mevcut antiromatizmal tedavilerin serum ürik asit düzeyleri üzerindeki etkisi de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Seropozitif RA tanılı hastalarda incelenen 84 hastanın 5'inde (%5,95) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 77'sinde (%91,67) normal aralıkta ve 2'sinde (%2,38) referans değerinin üstünde bulunmuştur. Seronegatif RA tanılı hastalarda incelenen 84 hastanın 1'inde (%1,19) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 69'unda (%82,14) normal aralıkta ve 14'ünde (%16,67) referans değerinin üstünde saptanmıştır. Tüm RA hasta grubu (toplam 168 hasta) değerlendirildiğinde hastaların 6'sında (%3,57) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 146'sında (%86,90) normal referans aralıkta ve 16'sında (%9,52) referans değerinin üzerinde tespit edilmiştir. Kontrol grubunda (toplam 84 hasta) ise: 1 hastada (%1,19) ürik asit düzeyleri referans değerinin altında, 67 hastada (%79,76) normal aralıkta ve 16 hastada (%19,05) referans değerinin üstünde ölçülmüştür. Çalışmamızın bulgularına göre, referans aralığı incelendiğinde RA grubunda ürik asit seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak ortaya çıkmıştır. Seropozitif RA ve seronegatif RA aralarında kıyaslandığında bu durumun nedeninin seropozitif RA hastalarından kaynaklandığı görülmüştür. Çalışmamızda genel olarak RA'lı hasta grubumuzda ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde 41,460 hastanın dahil edildiği bir çalışmada RA hastalarında ürik asit yüksekliği %27,4, kontrol grubunda ise %18,18 olarak bulunmuştur (71). Bir başka çalışmada ise; RA hastalarında ürik asit düzeyleri kadınlarda %67,5 erkeklerde %76,7 olarak çok daha farklı ve yüksek olarak değerlendirilmiştir (72). Ayrıca, Mısır'da yürütülen bir başka çalışmada, RA hastalarındaki hiperürisemi prevalansının %60 gibi dikkat çekici bir oranda olduğu rapor edilmiştir. (1). Buna karşın, mevcut çalışmamızın bulguları hem hiperürisemi prevalansının hem de ortalama serum ürik asit düzeylerinin, RA grubunda kontrol grubuna kıyasla her iki cinsiyet için de anlamlı derecede daha

düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, RA grubundaki serum ürik asit düzeylerinin, OA tanı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmış olması, literatürde yer alan bazı araştırma bulgularıyla çelişki göstermektedir. Bu durum, bir yandan çalışmamızın hiperürisemiye yol açabilecek komorbiditeler (örn: diabetes mellitus, gut, kronik böbrek hastalığı) ve ilaçlar (örn: tiazid diüretikler) gibi faktörlerin çalışma dışında bırakılmış olmasından kaynaklanabilir ve bu dışlamalar RA grubundaki potansiyel hiperürisemik birey sayısını azaltmış olabilir. Diğer yandan, OA'li kontrol grubumuzun, sistemik inflamatuvar bir süreçten ziyade dejeneratif bir eklem hastalığına sahip olması nedeniyle, genel popülasyona daha yakın bir ürik asit profili sergilemesi beklenebilir. Yine RA'nın kronik sistemik inflamatuvar doğasının ve bu hastalığa özgü immünmodülatuar tedavilerin (leflunomid gibi) ürik asit metabolizmasını ve atılımını farklı şekillerde etkileyebileceği de bu gözlemi açıklayabilir.

Ürik asit ve inflamasyon ilişkisi arasında yapılan farklı çalışmalarda RA hastalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki kurulamamışken, bazı çalışmalarda ise hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. (56,72,73). 150 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise serum ürik asit düzeyleri, hastalık aktivite skoru DAS28 ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hafif düzeyde hiperürisemisi (6.2–8 mg/dL) olan RA hastalarında orta düzeyde hastalık aktivitesi, ağır düzeyde hiperürisemisi (8.2– 11.6 mg/dL) olan hastalarda ise şiddetli hastalık aktivitesi saptanmıştır. Normal SUA (serum ürik asit) (4.8–6.0 mg/dL) düzeyine sahip RA hastaları ise düşük hastalık aktivitesi göstermiştir. Akut faz reaktanları (ESH, CRP) ve inflamatuvar belirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α), normal SUA düzeyine sahip olanlara kıyasla düşük ve yüksek hiperürisemili RA hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (1). Bu bulgular, SUA ile inflamatuvar belirteçler arasında doğrusal bir ilişki olabileceğini ve bu ilişkinin normal SUA düzeyine sahip bireylerde bile klinik olarak anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine kullanılan DMARD'lar (metotreksat+leflunomid, metotreksat+hidroksiklorokin veya metotreksat monoterapisi) ile SUA düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (1).

Ürik asit hem pro-inflamatuar hem de bir antioksidan madde olarak inflamasyon mekanizmalarında rol almaktadır (74). Ürik asit kristalleri, RA'daki fibroblast benzeri sinoviyositleri uyararak, eklem iltihabına ve hasarına katkıda bulunabilecek inflamatuvar sitokinlerin (IL-6), kemokinlerin (CXCL8) ve matriks metalloproteinazların salınımını artırabilir. Bu etkinin diğer inflamatuvar sitokinlerle (TNF- α , IL-1 β) birleştiğinde daha da artması beklenmektedir (75). Bu mekanizma ürik asitin kanda azalmasıyla birlikte inflamasyonun artabileceğini düşündürmektedir, zira kandaki düşük ürik asit seviyeleri, bu molekülün önemli bir antioksidan olarak sağladığı koruyucu etkinin azalması anlamına gelir. Artmış oksidatif stresin olduğu, RA gibi durumlarda antioksidan olarak tüketilmesi, serum seviyelerinin düşmesine neden olabilir. Seropozitif RA hastalarında daha yüksek saptanan Sİİ değerleri, bu grupta daha yüksek bir inflamatuvar yük ve potansiyel oksidatif stresin göstergesi olabilir ve düşük ürik asit seviyelerini bu yolla kısmen açıklayabilir. Bizim çalışmamızda her ne kadar seropozitif RA hastalarında ürik asit seviyeleri ve Sİİ arasında negatif bir ilişki var olsa da DAS 28 skoru, ESH ve CRP düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmaması ürik asit düzeylerinin hastalık aktivasyonunda rolü olmadığını düşündürmektedir. Literatürde bizim çalışmamız ile uyumlu olarak ürik asit seviyeleri ile RA aktivitesi arasında ilişki kurulamadığını gösteren birden fazla çalışma mevcuttur (56,72,73,76).

Seropozitif RA grubunda saptanan istatistiksel olarak anlamlı farklılık üzerine, bulguların cinsiyete göre de irdelenmesi amacıyla bir alt analiz yapılmıştır. Bu analizde hem kadın hem de erkek seropozitif RA hastalarının, kendi cinsiyetlerindeki seronegatif RA hastalarına kıyasla daha düşük ürik asit düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum, seropozitif grupta gözlemlenen genel ürik asit düşüklüğünün, hasta gruplarındaki cinsiyet dağılımından kaynaklanan bir etkiden ziyade, doğrudan seropozitiflik durumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, RF ve anti-CCP gibi otoantikörlerin veya bu antikörlerin oluşturduğu immün komplekslerin, ürik asit metabolizmasını doğrudan ya da dolaylı yollarla etkileyebileceğine dair hipotezler bulunmakla birlikte, bu mekanizmayı kesin olarak kanıtlayan veriler henüz mevcut değildir (72).

Seropozitif ve seronegatif RA hasta grupları, Hastalık DAS28 temelinde hastalık aktivitesi açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmamıştır. Buna paralel olarak, serum ürik asit düzeyleri ile DAS28, ESH veya CRP gibi hastalık aktivite belirteçleri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Yapılan analizler neticesinde, seropozitif RA hastalarının hem seronegatif RA hem de OA hasta gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük serum ürik asit seviyelerine ve daha yüksek Sİİ değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Seropozitif RA hastalarında gözlemlenen düşük ürik asit düzeylerinin altında yatan potansiyel faktörleri araştırmak amacıyla, hastaların kullandığı ilaçlar ile serum ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, leflunomid tedavisi alan hastaların ürik asit seviyelerinin, diğer tedavileri alan veya tedavi almayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. RA hastalarında leflunomid tedavisi, serum ürik asit konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya neden olabilmektedir. Bu durum, tedavi gören hastalarda ürik asidin fraksiyonel atılımının artması ve buna bağlı olarak ürik asidin idrarla daha fazla atılmasıyla açıklanmaktadır. Leflunomid almayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu etki belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır (73,79). Leflunomid, ürik asit seviyelerindeki düşüşü, üratın böbrekler tarafından işleme mekanizmasını değiştirerek sağlar. Bu durum, ürik asidin daha hızlı temizlenmesine ve vücuttan atılmasına yol açar. İlacın geçici olarak kesilmesinden sonra bile bu etkinin sürmesi, leflunomidin ürat metabolizmasında kalıcı bir değişiklik oluşturduğunu göstermektedir (79). Seropozitif RA hastalarının leflunomidi seronegatif RA'lara göre daha yüksek oranda kullanması (%56,0 vs %39,3), seropozitif grupta gözlenen düşük ürik asit seviyelerine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Ancak, bu durumu daha derinlemesine incelediğimizde, leflunomid kullanmayan hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında ilginç bir bulguya ulaşılmıştır. Leflunomid kullanmayan seronegatif RA hastalarının ürik asit düzeyleri ($5,25 \pm 1,34$ mg/dL), leflunomid kullanmayan seropozitif RA hastalarına göre ($4,59 \pm 1,20$ mg/dL) yine de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Bu önemli bulgu, seropozitif RA hastalarında gözlenen düşük ürik asit eğiliminin sadece leflunomid kullanımına bağlı olmadığını, bu ilaçtan bağımsız olarak da seropozitifliğin kendisiyle ilişkili altta yatan başka biyolojik mekanizmaların (örneğin, artmış antioksidan tüketimi, farklı sitokin profilleri veya metabolik yollar)

rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Leflunomid, ürik asitin bu düşük olma eğilimi daha da belirginleştiriyor olabilir.

Çalışmalar, metotreksatın da ürik asit seviyelerini azaltabileceğini ve bunun adenozin düzeylerini yükselterek ürik asit sentezini engellemesiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Erken RA hastalarında yapılan araştırmalar, metotreksat kullananlarda ürik asit düzeylerinin, kullanmayanlara göre belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, metotreksatın hem hastalık aktivitesini azaltmada hem de kardiyovasküler riski düşürmede dolaylı bir mekanizma sunabileceğini düşündürmektedir (77,78). Bizim çalışmamızda ise metotreksat kullanımı ile ilgili bulgumuz dikkat çekicidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; metotreksat kullanan RA hastalarının ürik asit düzeyleri, kullanmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($4,75 \pm 1,43$ mg/dL vs $4,29 \pm 1,27$ mg/dL, $p=0,035$). Bu bulgu, bazı literatür kaynaklarında metotreksatın adenozin birikimi yoluyla ürik asit sentezini azaltarak veya başka mekanizmalarla ürik asit düzeylerini düşürebileceği yönündeki bilgilerle çelişmektedir. Çalışmamızdaki bu farklı bulgunun birkaç olası açıklaması olabilir; metotreksat kullanan hastaların altta yatan daha dirençli veya farklı bir hastalık profiline sahip olmaları ve bu durumun ürik asit metabolizmasını etkilemesi söz konusu olabilir. Metotreksat kullanan hastalar arasında seropozitif ve seronegatif RA gruplar karşılaştırıldığında ürik asit düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmaması, metotreksatın seropozitif RA'daki düşük ürik asit düzeylerinden birincil derecede sorumlu olmadığını, aksine bu ilaç grubunun genel olarak RA hastalarında ürik asiti bir miktar yükseltici bir etkisinin olabileceğini veya en azından düşürücü etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ancak, metotreksatın ürik asit metabolizması üzerindeki net etkisinin, hasta popülasyonunun genetik özellikleri, eşlik eden diğer durumlar, beslenme alışkanlıkları veya böbrek fonksiyonlarındaki tGFH ile tam olarak yansıtılmayan faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği de göz ardı edilmemelidir. Bu bulgu, metotreksatın ürik asit üzerindeki etkisinin evrensel olarak düşürücü olmayabileceğini ve farklı kohortlarda daha ileri düzeyde araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu konunun daha ileri çalışmalarda irdelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki incelendiğinde, RA hasta grubunda anlamlı bir bulguya ulaşılmıştır. Bu grupta, serum ürik asit seviyeleri ile ESH arasında, istatistiksel olarak anlamlı, zayıf ve negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, ürik asit düzeyleri arttıkça ESH değerlerinin azaldığını göstermektedir. Serum ürik asit düzeylerinin; CRP seviyeleri, DAS28 skoru ve Sİİ gibi diğer önemli inflamasyon belirteçleri ile anlamlı bir korelasyon sergilememesi, daha önce saptanan ve ESH ile arasında bulunan zayıf negatif ilişkinin doğrudan sistemik inflamasyona bağlı bir mekanizmadan kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Erkek hastalarda serum ürik asit seviyelerinin fizyolojik olarak daha yüksek, ESH değerlerinin ise görece daha düşük olması, saptanan bu zayıf negatif korelasyonun ortaya çıkmasında rol oynayan bir faktör olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile ESH arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Nitekim, bir başka inflamatuvar romatizmal hastalık olan Ankilozan Spondilit hastalarında da ürik asit seviyeleri ile inflamasyon göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (80).

Çalışmamızda hem seropozitif hem de seronegatif RA hasta gruplarında, DAS28 skorları ile C-Reaktif Protein CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum, CRP'nin DAS28 hastalık aktivite skorunun hesaplanmasında kullanılan temel parametrelerden biri olması nedeniyle beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda hem seropozitif hem de seronegatif RA gruplarında, DAS28 skoru ile Sİİ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç, literatürde DAS28 skoru ile Sİİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren bazı araştırma bulgularıyla farklılık göstermektedir. (81). Çalışmamızda elde edilen bu sonucun literatürle uyumsuzluğu, büyük ölçüde çalışma kohortumuzun hastalık aktivite profili ile açıklanabilir. Nitekim hasta popülasyonumuzun yarısından fazlasının remisyonda olması ve geriye kalan önemli bir kısmının da düşük hastalık aktivitesi evresinde bulunması, bu iki parametre arasında var olabilecek potansiyel bir korelasyonun istatistiksel olarak saptanmasını engellemiş veya güçleştirmiş olabilir. Ürik asit, hem pro-inflamatuvar hem de antioksidan etkiler sergileyen çift yönlü bir molekül olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, RA gibi patofizyolojisinde artmış oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı

durumlarda, ürik asidin bir antioksidan olarak artan oranda tüketilmesi ve tükenmesi, serum düzeylerinde gözlemlenen düşüşü açıklayabilecek potansiyel bir mekanizma olarak öne sürülmektedir. Seropozitif RA hasta grubunda tespit edilen daha yüksek Sİİ değerleri, bu alt gruptaki daha belirgin inflamatuvar yükün ve artmış potansiyel oksidatif stresin bir yansıması olarak yorumlanabilir. Bu durum, aynı hasta grubunda gözlemlenen düşük ürik asit seviyelerini, artan antioksidan tüketimi mekanizmasıyla kısmen açıklayabilir.

Buna karşın, bu çalışmada Sİİ ile DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durumun, çalışma popülasyonumuzun büyük bir bölümünün remisyonda veya düşük hastalık aktivitesi evresinde bulunmasından kaynaklandığı ve bu özelliğin, iki parametre arasındaki potansiyel bir ilişkiyi maskeleyiş olabileceği düşünülmektedir.

Literatür incelendiğinde seronegatif ve seropozitif RA hastalarında klinik farklılıklar bulunmaktadır. Seronegatif RA hastalarında hastalık kliniğinin daha şiddetli başladığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak hastalığın ilerleyen yıllarında hem seropozitif hem seronegatif hastaların remisyon oranları benzer olarak gözlenmektedir (82–84). Bu çalışmada hastaların ortanca değerinin 78 ay olduğu göz önüne alındığından hastaların DAS28 skorları arasında anlamlı fark saptanmaması literatürle uyumlu bulunmuştur.

RA, seyri sırasında akciğer tutulumu gibi önemli eklem dışı bulgulara yol açabilen sistemik bir hastalıktır. Bu bağlamda literatürdeki veriler incelendiğinde, 2021 yılında yayımlanan ve 266 RA hastası ile 138 sağlıklı bireyi karşılaştıran bir çalışmada dikkat çekici sonuçlar bildirilmiştir. Söz konusu araştırmada, RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı varlığı ile hem serumdaki hem de bronkoalveolar lavaj sıvısındaki ürik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır (85). Çalışmamızda akciğer tutulumu, etiyojisi başka bir nedene bağlanamayan interstisyel akciğer hastalığı bulguları olan hastalar üzerinden değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde hem seropozitif hem de seronegatif RA hasta alt gruplarında, akciğer tutulumu varlığı ile serum ürik asit düzeyleri ve DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Seropozitif RA, seronegatif RA ve kontrol grupları ek hastalık ve hastalık bulguları bakımından aralarında karşılaştırıldığında; seropozitif RA hastalarında görülen akciğer nodülü oranı (%35,7), seronegatif RA hastalarına (%19,0) göre daha yüksek oranda tespit edildi. Çalışmamızda, RA hasta grubunda saptanan akciğer tutulumu prevalansı (%14,3), seronegatif RA grubuna (%2,4) kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürdeki verilerle tutarlılık göstermektedir. Nitekim, mevcut literatür de seropozitifliğin, interstisyel akciğer hastalığı ve romatoid nodül gibi pulmoner tutulumlar için bir risk faktörü olduğunu ve bu bulguların seronegatif hastalara kıyasla daha yüksek oranlarda rapor edildiğini desteklemektedir (86,87).

Çalışma kohortumuzdaki komorbiditeler ve klinik bulgular incelendiğinde, sekonder Sjögren sendromu prevalansı %30,4 olarak saptanmıştır. RA popülasyonunda bildirilen sekonder Sjögren sendromu sıklığı literatürde önemli ölçüde değişkenlik göstermekle birlikte, çalışmamızda elde edilen bu oran literatürdeki mevcut veri aralığı ile uyumludur. Literatürdeki prevalans verileri arasındaki bu değişkenliğe örnek olarak, bir çalışmada sekonder Sjögren sendromu sıklığının %8,7 gibi daha düşük bir oranda rapor edildiği görülmektedir. Farklı araştırmalar arasında gözlemlenen bu tür belirgin oran farklılıklarının; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonlarının demografik ve klinik özelliklerindeki heterojeniteden ve özellikle de kullanılan sekonder Sjögren sendromu tanı kriterlerindeki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (88–90). Seropozitif ve seronegatif RA hasta grupları arasında sekonder Sjögren sendromu açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışma popülasyonunda cinsiyete göre yapılan alt grup analizlerinde, erkek hastaların nötrofil düzeylerinin kadın hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Sİİ ortanca değeri de erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışma grupları arasında platelet ve lenfosit sayımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında, gruplar arasında gözlemlenen Sİİ değerlerindeki farklılığın, bu indeksi oluşturan üç temel bileşenden biri olan nötrofil sayısındaki farklılıktan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Literatürdeki veriler incelendiğinde, bazı çalışmaların erkek bireylerin premenopozal dönemdeki

kadınlara kıyasla daha düşük Sİİ ve nötrofil sayılarına sahip olduğunu bildirdiği görülmektedir. Buna karşın, menopoz sonrası dönemde bu durumun değişebildiğini ve kadınlardaki nötrofil sayımlarının erkeklerinkine kıyasla daha düşük seviyelere indiğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (61,91–94). Cinsiyetler arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması, erkek ve kadınlar arasında Sİİ ve nötrofil sayımlarındaki istatistiksel farklılığın, doğrudan bir inflamatuvar süreçten kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Bu farklılığın, medyan yaşı 55,7 olan kadın hasta grubumuzda, menopoz sonrası dönemde beklenen fizyolojik nötrofil düşüşüne bağlı olduğu değerlendirilmiştir.

Ayrıca yapılan ek analizlerde, her iki cinsiyet grubunda da nötrofil sayısı ile serum ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Araştırma grupları arasında ortalama hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,037$). Yapılan ileri analizler (post-hoc testler), bu farklılığın temel olarak seronegatif RA hasta grubunun ortalama hemoglobin düzeyinin ($13,1 \pm 1,4$ g/dL), kontrol grubuna ($13,7 \pm 1,4$ g/dL) kıyasla anlamlı derecede daha düşük olmasından kaynaklandığını göstermiştir. Diğer gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı. Seronegatif RA grubunda gözlemlenen düşük hemoglobin düzeylerinin, bu hasta kohortunda kadın cinsiyet oranının daha yüksek olmasına bağlanabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda fizyolojik hemoglobin düzeylerinin erkeklere göre daha düşük olması, bu grubun ortalama değerini etkileyerek, DAS28, CRP ve ESH gibi diğer inflamatuvar parametrelerde fark saptanmayan gruplar arasında bu spesifik farklılığın ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda dikkate değer bir diğer bulgu ise, serum hemoglobin düzeyleri ile ürik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmasıdır. Bu ilişkinin, her iki parametrenin de erkeklerde fizyolojik olarak daha yüksek seviyelerde bulunmasından kaynaklanabileceği bir hipotez olarak değerlendirilmiş olsa da, bu korelasyonun altında yatan kesin biyolojik mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Özellikle, hastalık aktivite skorları, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres markörleri ile bu iki parametre arasındaki ilişkinin detaylı analizi faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, gruplar arasında hipertansiyon prevalansı ve koroner arter hastalığı insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak bu bulgunun, çalışma tasarımımızın bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Serum ürik asit düzeylerini etkileyebilecek diüretik kullanımı, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi tanılara sahip hastaların çalışma dışı bırakılması, aynı zamanda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı için de yüksek risk taşıyan bir hasta popülasyonunun dışlanmasına neden olmuştur. Dolayısıyla bu durum, çalışma kohortumuzdaki kardiyovasküler komorbidite sıklığının genel popülasyona kıyasla daha düşük saptanmasına ve gruplar arasındaki potansiyel bir farkın maskelenmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, vücut kitle indeksi ve diyet alışkanlıkları gibi ürik asit düzeylerini etkileyebilecek bazı faktörlerin değerlendirilememesi gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca, hasta sayısının özellikle alt grup analizlerinde ve organ tutulumu gibi daha az sıklıkta görülen durumların incelenmesinde yetersiz kalmış olabileceği ve hastaların önemli bir kısmının remisyonda veya düşük hastalık aktivitesinde olmasının bazı ilişkilerin saptanmasını zorlaştırmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tek merkezli bir çalışma olması da sonuçlarımızın genel olarak yorumlanmasını sınırlayabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, RA hastalarında ürik asit düzeyleri, hastalığın serolojik durumu, aktivitesi, organ tutulumu ve kullanılan antiromatizmal ilaçlarla ilişkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmamızın temel bulguları, RA hasta grubunda ürik asit düzeylerinin OA kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu ve bu durumun özellikle seropozitif RA hastalarından kaynaklandığını göstermiştir. Seropozitif RA hastalarında saptanan bu düşük ürik asit eğiliminin, önemli bir kısmının leflunomid kullanımına bağlı olduğu tespit edilmekle birlikte, leflunomid kullanmayan hastalar arasında dahi seropozitif bireylerde seronegatiflere göre anlamlı derecede düşük ürik asit seviyeleri gözlenmiştir. Bu önemli bulgu, seropozitifliğin kendisiyle ilişkili, ilaçtan bağımsız altta yatan başka biyolojik mekanizmaların (örneğin, artmış antioksidan tüketimi, farklı sitokin profilleri veya metabolik yollar) rol oynayabileceğine kuvvetle işaret etmektedir; leflunomid ise bu mevcut eğilimi daha da belirginleştiriyor olabilir.

Leflunomid tedavisinin ürik asit düşürücü etkisi literatürle uyumlu bulunurken, çalışmamızda metotreksat kullanan RA hastalarında ürik asit düzeylerinin kullanmayanlara göre daha yüksek saptanması bazı literatür verileriyle çelişmektedir. Bu durum, metotreksatın ürik asit metabolizması üzerindeki etkisinin farklı hasta kohortlarında değişkenlik gösterebileceğini ve daha ileri araştırmalarla aydınlatılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ürik asit düzeyleri ile DAS28 skoru, CRP gibi genel hastalık aktivite göstergeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, ürik asidin RA hastalık aktivasyonunda doğrudan bir rolü olmayabileceği yönündeki literatürdeki bazı çalışmaları destekler niteliktedir. Bununla birlikte, seropozitif RA hastalarında ürik asit ile ESH arasında zayıf negatif bir ilişki ve genel hasta grubunda ürik asit ile hemoglobin düzeyleri arasında zayıf pozitif bir korelasyon gibi bazı istatistiksel ilişkiler not edilmiş olup, bu bulguların klinik yansımaları ve altta yatan mekanizmalarının daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi önerilir. Ayrıca, literatürle uyumlu olarak seropozitif RA hastalarında akciğer tutulumu ve akciğer nodülü sıklığının seronegatif hastalara göre daha yüksek olduğu teyit edilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif olması, vücut kitle indeksi ve diyet gibi bazı potansiyel etkileşim faktörlerinin değerlendirilememesi ve hasta grubumuzun önemli bir kısmının remisyonda veya düşük hastalık aktivitesinde olması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, RA hastalarında ürik asit metabolizmasının karmaşık bir etkileşim ağı içinde olduğu ve özellikle seropozitif RA'da gözlenen düşük ürik asit düzeylerinin altında yatan mekanizmaların ve bunların klinik anlamının daha iyi anlaşılabilmesi için geniş ölçekli, çok merkezli ve prospektif tasarımlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.



ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Ürik Asit Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi Üzerine İlişkisinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, Romatoid Artrit (RA) hastalarında serum ürik asit düzeylerinin hastalık aktivitesi, serolojik durum, organ tutulumu ve kullanılan antiromatizmal ilaçlarla ilişkisini retrospektif olarak incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 84 seropozitif RA, 84 seronegatif RA ve kontrol grubu olarak 84 osteoartrit (OA) hastası olmak üzere toplam 252 kişi dahil edildi. Hastaların demografik verileri, DAS28 skorları, laboratuvar parametreleri (ürik asit, CRP, ESH, Sİİ vb.) ve aldıkları tedaviler dosyalardan incelendi.

Bulgular: Çalışmanın ana bulgusu, ürik asit düzeylerinin RA hasta grubunda, özellikle de seropozitif RA hastalarında ($4,3\pm 1,2$ mg/dL), OA kontrol grubuna ($5,2\pm 1,2$ mg/dL) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğudur. Ürik asit düzeyleri ile hastalık aktivite skorları (DAS28) ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tedaviler incelendiğinde, leflunomid kullanan hastalarda ürik asit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük ($p=0,000$) bulunurken, metotreksat kullananlarda ise literatürle çelişkili olarak daha yüksek ($p=0,035$) saptanmıştır. Leflunomid kullanmayan hastalar kendi içinde analiz edildiğinde dahi, seropozitif gruptaki düşük ürik asit eğiliminin devam etmesi, bu durumun sadece ilaç etkisine bağlı olmayıp seropozitifliğin kendisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Seropozitif RA hastalarında akciğer tutulumu (%14,3) ve akciğer nodülü (%35,7) sıklığı seronegatif hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada ürik asit, RA hastalık aktivitesinin güvenilir bir göstergesi olarak bulunmamıştır. Seropozitif RA'da gözlenen düşük ürik asit seviyeleri, kısmen leflunomid tedavisiyle ilişkili olmakla birlikte, altta yatan başka biyolojik mekanizmaların da rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Ürik Asit, Hastalık Aktivitesi, DAS28, Leflunomid, Seropozitif

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Uric Acid Levels and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

Introduction and Aim: The aim of this study was to retrospectively investigate the relationship between serum uric acid levels and disease activity, serological status, organ involvement, and the use of antirheumatic drugs in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

Materials and Methods: A total of 252 individuals were included in the study, comprising 84 seropositive RA, 84 seronegative RA, and 84 osteoarthritis (OA) patients as the control group. Demographic data, DAS28 scores, laboratory parameters (uric acid, CRP, ESR, SII, etc.), and treatments were analyzed from patient records.

Results: The main finding of the study is that uric acid levels were statistically significantly lower in the RA patient group, particularly in seropositive RA patients (4.3 ± 1.2 mg/dL), compared to the OA control group (5.2 ± 1.2 mg/dL). No significant correlation was found between uric acid levels and disease activity scores (DAS28) or CRP. When treatments were examined, uric acid levels were significantly lower in patients using leflunomide ($p=0.000$), whereas, contrary to the literature, they were found to be higher in those using methotrexate ($p=0.035$). Even when patients not using leflunomide were analyzed separately, the trend of low uric acid in the seropositive group persisted, suggesting that this condition may not only be due to the drug's effect but also related to seropositivity itself. The frequency of lung involvement (14.3%) and pulmonary nodules (35.7%) was higher in seropositive RA patients compared to seronegative patients.

Conclusion: In this study, uric acid was not found to be a reliable indicator of RA disease activity. The low uric acid levels observed in seropositive RA are partly associated with leflunomide treatment but also point towards the potential role of other underlying biological mechanisms.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Uric Acid, Disease Activity, DAS28, Leflunomide, Seropositive

KAYNAKÇA

1. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, Elkhoully R, Alashkar D. Hyperuricemia Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Is It an Association or an Inflammatory Marker? A Cross-Sectional Observational Study. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2021;13:305-14.
2. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, McQuaid KR, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2023.* New York: McGraw Hill; 2023.
3. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21st ed. New York: McGraw Hill; 2022. 4384 p.
4. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021 Nov;10(11):2857.
5. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May;41(5):863-77.
6. Yenil O, Lâv I, Bilecen L. [Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis]. *Z Rheumaforsch.* 1968 Jun;27(5):215-23. German.
7. Madenci E, Güler M, Tosun M, Çakirbay H. Prevalence of rheumatoid arthritis in a sample of the Turkish population. *Pain Clinic.* 2002;14(4):329-33. doi: 10.1163/15685690260494889.
8. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):416-20.
9. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arkan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005 Jun;24(3):212-4.
10. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400.
11. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916-23.
12. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb;506(7488):376-81.
13. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(6):779-87.
14. Bursa Uludağ Üniversitesi. *Uludağ İç Hastalıkları kitabı, cilt 3: Tanı ve tedavi.* Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2022.
15. Häupl T, Sörensen T, Boyer M, Scheder-Bieschin J, Smiljanovic B, Steckhan N, et al. SAT0249 Reduction of monocyte activation by bowel cleanse and one week fasting suggests permanent pathogenetic triggering from the gut in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(Suppl 2):986-7.
16. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink CF, Laerum E, Haugen M, Eek M, Førre O, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1991 Oct 12;338(8772):899-902.
17. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macías S, et al. Gender Differences in Latin-American Patients With Rheumatoid Arthritis. *Gend Med.* 2012 Dec;9(6):490-510.e5.
18. Krasselt M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Jun;56(3):346-61.

19. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug;56(8):1254-63.
20. Kelmenson LB, Wagner BD, McNair BK, Frazer-Abel A, Demoruelle MK, Bergstedt DT, et al. Timing of Elevations of Autoantibody Isotypes Prior to Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):251-61.
21. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Sep;14(9):542-57.
22. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 2400 p.
23. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.
24. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976 Aug;35(4):357-60.
25. Gray RG, Gottlieb NL. Hand flexor tenosynovitis in rheumatoid arthritis. Prevalence, distribution, and associated rheumatic features. *Arthritis Rheum*. 1977 May;20(4):1003-8.
26. Williamson L, Mowat A, Burge P. Screening for extensor tendon rupture in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Apr;40(4):420-3.
27. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):85-7.
28. England BR. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. In: Schur PH, Romain PL, editors. *UpToDate [Internet]*. Waltham (MA): UpToDate Inc.; Updated [. May 2023]; [Erişim Tarihi, cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>
29. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018 Dec;70(4):212-24.
30. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402-11. doi: 10.1002/art.20878.
31. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2143-54.
32. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wällberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J*. 2015 Dec 21;36(48):3413-22.
33. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):371-93.
34. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. In: Schur PH, Romain PL, editors. *UpToDate [Internet]*. Waltham (MA): UpToDate Inc.; Updated [. Apr 2024]; [Erişim Tarihi, cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hematologic-complications-of-rheumatoid-arthritis>
35. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021 Jan;48(1):25-34.
36. Aboud SA, Abd Elkhalek MO, Aly NH, Abd Elaleem EA. Ocular involvement and its manifestations in rheumatoid arthritis patients. *Delta J Ophthalmol*. 2017 Aug;18(2):57-62.

37. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102776.
38. Overview of pleuropulmonary diseases associated with rheumatoid arthritis. In: King TE Jr, Romain PL, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; Updated [örn. Jan 2024]; [Erişim Tarihi, örn. cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pleuropulmonary-diseases-associated-with-rheumatoid-arthritis>
39. Dinache G, Popescu CC, Mogoşan C, Enache L, Agache M, Codreanu C. Lung Damage in Rheumatoid Arthritis—A Retrospective Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan;24(1):28.
40. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;46(4):211-5.
41. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021 Mar 16;143(11):1157-72.
42. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34. (Yıl ve sayı düzeltildi, yayın tarihi 2013 Nov 13, makale 2013;35(6))
43. Pincus T, Sokka T. Laboratory Tests to Assess Patients with Rheumatoid Arthritis: Advantages and Limitations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Nov;35(4):731-4.
44. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jul;7(7):391-8.
45. Farng E, Friedrich JB. Laboratory Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *J Hand Surg Am.* 2011 May;36(5):926-7.
46. Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Resnick D. Radiographic Evaluation of Arthritis: Inflammatory Conditions. *Radiology.* 2008 Aug;248(2):378-89.
47. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
48. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jul;73(7):924-39.
49. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2024 Jan 17;384:e070856.
50. Yin H, Liu N, Chen J. The Role of the Intestine in the Development of Hyperuricemia. *Front Immunol.* 2022;13:845684.
51. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8603164.
52. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJG, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006 May;27(10):1174-81.
53. Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, et al. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem.* 2014 Apr;47(6):383-8.
54. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov;22(22):12394.
55. Bosmanský K, Trnavský K. [Serum uric acid levels in disorders of the rheumatic type]. *Z Rheumatol.* 1984 Mar-Apr;43(2):59-62. German.

56. Murugan K, Ananthan VA, Veeranan A. A Cross-Sectional Hospital Based Study on Correlation between Serum Uric Acid Levels and Disease Activity in Recently Diagnosed Rheumatoid Arthritis in Chennai, Tamilnadu. *J Evid Based Med Healthc*. 2021 Mar 8;8(10):565-9. doi: 10.18410/jebmh/2021/108.
57. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J*. 2003 Jul 30;2:5.
58. Alkhudir D, Al-Herz A, Saleh K, Alawadhi A, Al-Kandari W, Hasan E, et al. Is Serum Uric Acid Level Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2023 Nov 14;15:223-30.
59. Haskell A, Renton RL, Kalaru S, Blann AD. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allantoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic Res*. 2004 Jun;38(6):585-90. doi: 10.1080/10715760410001694044.
60. Grootveld M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. A potential index of free-radical reactions in vivo? *Biochem J*. 1987 May 1;243(3):803-8.
61. Zinellu A, Mangoni AA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Uric Acid and Allantoin and Rheumatoid Arthritis. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 5;12(8):1569.
62. Wang Z, Wang W, Xiang T, Gong B, Xie J. Serum Uric Acid as a Diagnostic Biomarker for Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Inflammation*. 2022 Aug;45(4):1800-14.
63. Dervisevic A, Fajkic A, Jahic E, Dervisevic L, Ajanovic Z, Ademovic E, et al. Systemic Immune-inflammation Index in Evaluation of Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients. *Medeni Med J*. 2024;39(3):183-91.
64. Liu B, Wang J, Li YY, Li KP, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. *Arthritis Res Ther*. 2023 Mar 4;25(1):34.
65. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J*. 2021 Oct-Dec;47(4):553-7.
66. Yin X, Zhang Y, Zou J, Yang J. Association of the systemic immune-inflammation index with all-cause and cardiovascular mortality in individuals with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2024 Jul 2;14(1):15129.
67. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8.
68. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-49.
69. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):6212-22.
70. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
71. Zhao C, Xiao Q, Huang W, Chen Y, Yang X. Association between rheumatoid arthritis and hyperuricemia among adults: a cross-sectional study based on NHANES data. *Clin Rheumatol*. 2025 Apr;44(4):1759-67.
72. Roble HY, Sultana R, Moniruzzaman M, Hassan M. Assessment of serum uric acid level among patients with rheumatoid arthritis. *Int J Community Med Public Health*. 2022 Aug;9(8):3483-7. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20222185.

73. Choe JY, Kim SK. Association between serum uric acid and inflammation in rheumatoid arthritis: perspective on lowering serum uric acid of leflunomide. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 15;438:29-34.
74. Ridi RE, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017 Sep;8(5):487-93.
75. Chen DP, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CWK. Activation of human fibroblast-like synoviocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol*. 2011 Nov;8(6):469-78.
76. Makhe P, Vagga A, Dhok A. Comparison of rheumatoid arthritis factors, adenosine deaminases and uric acid in arthritis and non-arthritis patients: A protocol. *F1000Res*. 2023 May 18;12:508. doi: 10.12688/f1000research.132767.1.
77. Lee JJS, Bykerk VP, Dresser GK, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Reduction in Serum Uric Acid May Be Related to Methotrexate Efficacy in Early Rheumatoid Arthritis: Data from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):558-63. doi: 10.3899/jrheum.160814.
78. Lee J, Bykerk V, Dresser G, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. THU0149 Does Methotrexate Lower Serum Uric Acid Levels? Data from the Catch Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):248.
79. Perez-Ruiz F, Nolla JM. Influence of Leflunomide on Renal Handling of Urate and Phosphate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003 Aug;9(4):215-20.
80. Omran ME, Isho FY. Association of serum uric acid with markers of inflammations And disease severity in ankylosing spondylitis patients. *Med J Basrah Univ*. 2022;40(1):1-7. doi: 10.33762/mjbu.2022.132787.
81. Amirpour A, Irlouzadian R, Baghsheikhi H, Armanfar M, Alirezaei T. The association between systemic immune inflammation index and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Rheumatol*. 2024;33(1):10-15.
82. Mouterde G, Rincheval N, Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):789-93. doi: 10.1136/ard.2010.139488.
83. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Prognosis of Seronegative Patients in a Large Prospective Cohort of Patients with Early Inflammatory Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Dec;41(12):2361-9.
84. Choi ST, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018 Apr 6;13(4):e0195550.
85. Wang Z, Wang W, Xiang T, Gong B, Xie J. Serum Uric Acid as a Potential Biomarker in Patients With Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Pneumonia (RA-ILD). *Clin Lab*. 2021 Nov 1;67(11). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210317.
86. Sarıkaya Y, Uzun GS, Ata E, Arslan S, Ekici M, Durhan G, et al. POS0602 Pulmonary Rheumatoid Nodules: Does Serologic Status Matter? *Ann Rheum Dis*. 2022;81(Suppl 1):588-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1814.
87. Kumar B, Das MP, Misra AK. A cross-sectional study of association of serostatus and extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis in a teaching hospital. *J Fam Med Prim Care*. 2020 Jun;9(6):2789-94.
88. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987 Oct;14(5):1098-103.
89. Kim H, Cho SK, Kim HW, Han J, Kim Y, Hwang KG, et al. The Prevalence of Sjögren's Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patients and Their Clinical Features. *J Korean Med Sci*. 2020 Nov 16;35(45):e369. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e369.

90. Mehra S, Hariharan N, Deka S. AB0318 Prevalence Of Secondary Sjogren's Syndrome In Patients With Rheumatoid Arthritis- A Single Center Study From Northern India. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(Suppl 1):1283-4.
91. Russell WR. Sex Difference in Normal Neutrophil Count. *Lancet.* 1950 Jun 17;1(6616):1096-7.
92. Bain BJ, England JM. Normal haematological values: sex difference in neutrophil count. *Br Med J.* 1975 Feb 8;1(5953):306-9.
93. Chen Y, Zhang Y, Zhao G, Chen C, Yang P, Ye S, et al. Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. *PLoS One.* 2016 Aug 22;11(8):e0161719. doi: 10.1371/journal.pone.0161719.
94. Wei CF, Zhang W, Chen J, He Q, Cao L, Zhang P, et al. Systematic analysis between inflammation-related index and sex hormones in American adults: cross-sectional research based NHANES 2013-2016. *Front Immunol.* 2023 May 19;14:1168159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1168159.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
ÜNİVERSİTE ETİK KURULU
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı No	Karar No
05-11-2024	83	41
<p>41- SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN'in sorumlu araştırmacı olduğu "<i>Romatooid Artritli Hastalarda Ürik Asit Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi Üzerine İlişkinin Değerlendirilmesi</i>" başlıklı bilimsel çalışması hk.</p> <p>SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN'in sorumlu araştırmacı olduğu "<i>Romatooid Artritli Hastalarda Ürik Asit Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi Üzerine İlişkinin Değerlendirilmesi</i>" başlıklı bilimsel çalışmasının kapsam ve uygulama açısından etik ilkelere ve insan haklarına uygun olduğuna,</p> <p>Mevcutun oybirliği ile karar verildi.</p> <p>(Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN Sorumlu Araştırmacı olması nedeniyle toplantının bu gündem maddesine katılmamıştır.)</p>		
(E-İMZA) Prof.Dr. Alim KOŞAR Sağlık Bilimleri Etik Kurul Başkanı Kurul Başkanı	(E-İMZA) Prof. Dr. Muhammet Cem KOÇKAR Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof. Dr. Fatma Yeşim KIRZIOĞLU Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi
(KATILMADI) Prof.Dr. Mehmet ŞAHİN Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof. Dr. Mehmet Okan ÖZKAYA Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof.Dr. Vedat Ali YÜREKLİ Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi
(E-İMZA) Prof. Dr. Zeliha BAŞKURT Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi		05.11.2024 Mustafa ÇELİKKESER Toplantı Raportörü (Raportör)