



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA DİNAMİK THIOL/DİSÜLFİT İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Yunus Halil POLAT

Ankara
2017

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
DİNAMİK THIOL/DİSÜLFİT İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Yunus Halil Polat

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şükran Erten

Ankara
2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım olarak, Eğitim Koordinatörümüz ve Gastroenteroloji Klinik Şefi Prof. Dr. Osman ERSOY'a, Onkoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Endokrinoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, Hematoloji Klinik Şefi Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Nefroloji Bölümü Uzman Dr.Hacı Veli ATALAY'a, İç Hastalıkları Uzm.Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Nuray Yılmaz ÇAKMAK'a

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, asistanlığımın ilk yıllarından beri kendime örnek edindiğim, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili hocam Doç. Dr. Şükran ERTEN'e,

Rotasyon eğitimimi aldığım tüm kliniklere, beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince birlikte birçok güzel hatırayı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve hayatım boyunca beni hep destekleyen bugünlerimin mimarı değerli aileme,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus Halil Polat

Ankara

2017

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Dinamik Thiol/Disülfid İlişkisinin Belirlenmesi

Amaç: Serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması ile pro-anti oksidan denge bozulmaktadır. Oluşan yüksek seviyelerdeki SOR'un hücreler üzerindeki zararlı etkisi oksidatif stres olarak adlandırılır. Tiyoller fonksiyonel sülfidril grubu içeren organik bileşiklerdir ve antioksidan sistemin önemli bir üyesidir. Dinamik tiyol disülfid homeostazının sağlanması; antioksidan savunma, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Yapılan son çalışmalarda diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın patogeneğinde tiyol disülfid dengesinin bozulduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmada Romatoid artrit popülasyonunu temsil eden grupta dinamik tiyol/disülfid dengesi değerlendirilmesi planlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 1 Aralık 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara EAH Romatoloji kliniğine başvuran, romatoid artrit'li 100 hasta ve 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma prospektif, vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya gönüllü 100 RA hastası ve 100 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol hastası dahil edildi. Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malnutrisyon ve kronik karaciğer hastalığı gibi hipoalbuminemiye neden olarak tiyol havuzunu etkileyebilecek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma grubuna alınan hastalar: Kontrol grubu için tiyol ve disülfid düzeylerini etkileyebilecek sistemik kronik hastalığı olmayan, 18-65 yaş arası sağlıklı bireyler seçildi.

Çalışmaya alınan her bireyin yaş, cinsiyet, ek hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, başvuru anında alınan kanlarında lökosit (WBC), hemoglobin, trombosit (Plt), glukoz, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), sodyum (Na), potasyum (K), albumin, protein, kan sedimentasyon oranı, CRP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri, hasta grubu için ayrıca das28 skoru, RF ve anti-CCP değerleri öl-

çüldü. Hasta ve kontrol grubunda biyokimya, hemogram, tiyol ve disülfid düzeyleri için 8 saatlik açlık sonrası kan alındı. Tiyol-disülfid ölçümleri hasta grubunda ilk RA tanısı aldıkları gün yapıldı.

Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk EAH Etik Komitesi'nden onay alındı. Tüm parametreler Ankara Atatürk EAH, Klinik Biyokimya ve Hormon Laboratuvarında çalışılmıştır.

Alınan tiyol ve disülfid numuneleri biyokimya laboratuvarında 3600 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, kan tiyol disülfid parametreleri, Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle Ankara Atatürk EAH Biyokimya Laboratuvarında Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizöründe çalışıldı.

Demografik özellikler, laboratuvar bulguları ile native tiyol [-SH], total tiyol [SH+-S-S-], disülfid [-S-S-] düzeyleri ve ayrıca yüzde olarak hesaplanan disülfid/native tiyol [-S-S-/-SH], disülfid/total tiyol [-S-S-/-SH+-S-S-], native tiyol/total tiyol [-SH/-SH+-S-S-] değerleri; hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %86' sı Kadın %14' ü Erkek, hastaların yaş ortalaması $46,3 \pm 12.03$, ortalama sedimentasyon değeri 26.92 ± 16.41 , ortalama CRP değeri 9.13 ± 9.9 olarak görülmüştür. Romatoid artritli hastalarımızın %59' unda anti ccp +, % 47' sinde RF + olarak görülmüştür.

Anti-Ccp + ve anti-ccp – Romatoid Artrit' li hastaların tiyol/disülfid karşılaştırmalarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. RF(+) ve RF(-) Romatoid Artrit' li hastaların tiyol/disülfid karşılaştırmalarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Romatoid Artritli hastalardaki das28 düzeyi sınıflandırılması yapılmıştır. Romatoid Artrit' li hastaların %14' ünde DAS28 < 2.6, %19' unda das28 2.6 – 3.2, %53' ünde das28 3.2 – 5.1, %14' ünde das28 > 5.1 olarak görülmüştür. Romatoid Artrit' li hastaların das28 e hastalık aktiviteleri ile tiyol/disülfid değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır ve Romatoid Artrit'li Hastaların das28 e göre hastalık aktiviteleri ile tiyoldisülfid değerlerinin karşılaştırılmasında 4 grup arasında anlamlı fark edilememiştir.

Romatoid Artrit' li hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında tiyol/disülfid değerleri karşılaştırılmıştır. Romatoid Artrit' li hastalarla kontrol grubu arasında yaş ve

cinsiyet açısından fark tespit edilmezken tiyoldisülfit değerleri açısından hasta grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir.

Sonuç: Literatürde tiyollerin bazı hastalıkların gelişimi, seyri ve prognozu üzerindeki etkileri araştırılmakta olan bir konudur. Çalışmamız Romatoid Artrit ve tiyol bileşikleri ile ilişkisini Erel ve Neşelioğlunun metoduna göre inceleyen ilk çalışmadır. Sonuçta Romatoid Artritli hastalarda tiyol disülfid düzeyinin artış gösterdiği ve oksidatif stres düzeyinin artış gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiyol, disülfid, oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri, Romatoid artrit



ABSTRACT

Determination of Dynamic Thiol / Disulfide Relation in Rheumatoid Arthritis Patients

Aim: Overproduction of free radicals or insufficiency of antioxidant defence mechanisms causes disturbance in the pro-anti oxidant balance. Oxidative stress is a biochemical condition that is toxic effect of high levels of reactive oxygen species (ROS) at cells. Thiols are a class of organic compounds that contain a functional sulfhydryl group. Dynamic thiol disulphide homeostasis status has critical roles in antioxidant protection, detoxification, signal transduction, apoptosis, regulation of enzymatic activity and transcription factors and cellular signalling mechanisms. There is growing body of evidence demonstrating that an abnormal thiol disulphide homeostasis state is involved in the pathogenesis of a variety of diseases, including diabetes, cardiovascular disease, cancer, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and chronic liver disorder. In this study, dynamic thiol / disulfide balance evaluation was planned in the group representing the rheumatoid arthritis population.

Material and method: 100 patients with rheumatoid arthritis and 100 healthy subjects were enrolled in the study between December 1, 2014 and December 31, 2015, at the Ankara EAH Rheumatology Clinic. The study is a prospective, case-control study. 100 volunteer RA patients and 100 age and sex-matched control subjects were included in the study. Patients with a disease that may affect the thiol pool due to hypoalbuminemia such as chronic renal failure, nephrotic syndrome, malnutrition and chronic liver disease have not been studied. Patients taken in the study group: Healthy individuals aged 18-65 years who did not have systemic chronic disease that could affect thiol and disulfide levels were selected for the control group.

(WBC), hemoglobin, platelet (Plt), glucose, urea, creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT) in the blood taken at the time of admission, , Albumin, protein, blood sedimentation rate, CRP, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol values, also das28 score for the patient group, alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), sodium , RF and anti-CCP

values were measured. Biochemistry, hemogram, thiol and disulfide levels were obtained in the patient and control group after 8 hours of fasting. Thiol-disulfide measurements were made on the day of first RA diagnosis in the patient group.

Yıldırım Beyazıt University Ankara Atatürk EAH Ethics Committee approved for the study. All parameters were studied at Ankara Atatürk EAH, Clinical Biochemistry and Hormone Laboratory

Blood thiol disulfide parameters were studied in a Roche Hitachi Cobas c501 automatic analyzer at the Ankara Atatürk EAH Biochemistry Laboratory with the automatic measurement method newly developed by Erel & Neselioglu, after centrifugation of thalon thiol and disulfide samples at 3600 rpm for 10 minutes in biochemistry laboratory.

Demographic characteristics, test results and thiol parameters (native thiol [-SH], total thiol [-SH+-S-S-], disulfide [-S-S-], and calculated as a percentage disulfide/native thiol [-S-S-/-SH], disulfide/total thiol [-S-S-/-SH+-S-S-], native thiol/total thiol [-SH/-SH+-S-S-]) were compared between the study and control groups.

Results: Patients who were involved into this study consisted of 86% female and 14% male. The average of their ages varied between 46,3 and 12,03 and the average value of the sedimentation is seen 26.92 ± 16.41 . The average CRP value was 9.13 ± 9.9 . In our patients with Rheumatoid arthritis , 59% anti-CCP+ and 47% RF+ were seen.

After the comparison made between tiyol/disulfid levels of the patients with Anti-CCP+ and Anti-CCP-, no noteworthy discrepancy was detected. The same thing can be said for the results of the comparison made between thiol/disulfide levels of the patients with RT(+) and RF(-).

Das28 level of the patients with Rheumatoid arthritis was classified. In 14% of these patients, das28 was less than 2.6; in 19% of them, das28 was between 2.6 and 3.2; in 53% of them das28 was between 3.2-5.1, and in 14% of them, das28 was more than 5.1. The comparisons were made between Romatoid Artrit patients' das28 illness activities and the values of their thiol/disulfide. No noteworthy discrepancy was detected between four groups.

Thiol/disulfide levels of the patients with Rheumatoid arthritis and health control group were compared. There was no difference detected between the groups as far as

gender and age are concerned. However, there was a noteworthy difference detected between thiol/disulfide values in favor of patient group

Conclusion: In literature, the development of thiols, some diseases and their effects on prognosis are under investigation. Our study was the first study to examine the relationship between rheumatoid arthritis and thiol compounds according to the method of Erel and Neşelioğlu. As a result, it was determined that the thiol disulfide level increased and the oxidative stress level increased in patients with rheumatoid arthritis

Key Words: Thiol, disulfide, oxidative stress, free oxygen radicals, Rheumatoid arthritis



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 ROMATOİD ARTRİT	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Etyoloji.....	2
2.1.2.1 Genetik Faktörler	3
2.1.2.2 Cinsiyet Ve Hormonal Faktörler	3
2.1.2.3 Enfeksiyon Ajanları	4
2.1.2.4 Isı Şok Proteinleri.....	4
2.1.2.5 Tip 2 Kollagen	4
2.1.2.6 Diğer Nedenler	4
2.1.3 Patogenez	5
2.1.4 Klinik Özellikler.....	8
2.1.4.1 RA’ da Eklem Dışı Bulgular	11
2.1.5 Labaratuar Bulguları	13
2.1.5.1 Hematolojik Anormallikler	13
2.1.5.2 Akut Faz Reaktanları.....	14
2.1.5.3 Serolojik Ve İmmunolojik Bulgular	14
2.1.6. Görüntüleme.....	14
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.7.1 Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar	15
2.1.7.2 Kortikosteroidler	15
2.1.7.3 Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar	16
2.1.7.4 Biyolojik Ajanlar.....	16
2.2 ANTİOKSİDAN SİSTEM	17
2.3 TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ	18
3. MATERYAL-METOD	21
3.1 İSTATİKSEL ANALİZ	22

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİŞ	46
9. EKLER.....	47
9.1 Ek-1. Etik kurul onayı	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

-OH	: Hidroksil Radikali
AFA	: Anti-Filagrin Antikor
AKA	: Anti-Keratin Antikor
Anti-CCP	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
APF	: Antiperinükleer Faktör
ARA	: Amerikan Romatizma Derneği
CAT	: Katalaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS-28	: Disease Activity Score
DİF	: Distal İnterfalangial
DM	: Diyabetes Mellitus
EGR	: Eritrosit glutatyon redüktaz
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
GST	: Glutatyon S-transferaz
H	: Hidrojen
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HPA	: Hipotalamus-Pituiter-Adrenal
IFN-g	: İnterferon gama
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MDA	: Malondialdehid
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangial
MTF	: Metatarsofalangial
PAD	: Peptidilarginin Deiminaz
PİF	: Proksimal İnterfalangial

RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
ROS	: Reaktif Oksijen Serileri
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOD	: Süperoksid Dismutaz
TBARS	: Lipit peroksidasyon-tiobarbitürik asit reaktif maddeler
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör alfa
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Romatoid artritin eklem dışı bulguları	13
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	23
Tablo 4.2. Hasta grubunda(n=100) anti-CCP ve RF pozitifliği oranları	24
Tablo 4.3. RA' lı hastalarda anti-CCP ile tiyol/disülfid karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.4. RA' lı hastalarda RF ile tiyol karşılaştırılması	25
Tablo 4.5. Hasta grubu arasında DAS 28 düzeyi sınıflandırılması	25
Tablo 4.6. DAS 28 düzeyi ile tiyol grupları arasındaki ilişki	26
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grupları arasında tiyol karşılaştırılması	26
Şekil 2.1. Normal ve Romatoid Artritli Eklem	7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) eroziv sinovitle karakterize, multisistemik, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya çapında prevalansı yaklaşık % 0,8 olan RA, dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılan otoimmün hastalıktır. RA diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınları daha sık etkilemektedir. Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Reaktif oksijen serileri otoimmün hastalılar için agreve edici faktörlerdir. Reaktif oksijen molekülleri(ROS) immünojenik hedef oluşturmaktadır. ROS inflamasyon sonucu ortaya çıkar kartilaj, kemik ve nötrofil degranülasyonuna artırır.

Serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması ile pro-anti oksidan denge bozulmaktadır. Oluşan yüksek seviyelerdeki ROS'un hücreler üzerindeki zararlı etkisi oksidatif stres olarak adlandırılır (2). Ti-yoller fonksiyonel sülfidril grubu içeren organik bileşiklerdir ve antioksidan sistemin önemli bir üyesidir. Dinamik tiyol disülfid homeostazının sağlanması; antioksidan savunma, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (3). Yapılan son çalışmalarda diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın patogenezinde tiyol disülfid dengesinin bozulduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (4-7).

Bu çalışmada romatoid artrit popülasyonunu temsil eden grupta dinamik tiyol/disulfid dengesi değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid Artrit primer olarak periferik sinoviyal dokuları (eklemleri) hedef alan, eklemleri simetrik şekilde tutan, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (8). Dünyada tüm erişkinler arasında prevalansı %1 den biraz azdır ve inflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir (9).

Romatoid Artrit yaşam beklentisini kısaltır ve etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini anlamlı olarak bozar. Romatoid Artritin primer hedefi sinoviyumdur. Hastalık eklem sinoviyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinoviyada pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik, tendon ve eklem bağlarında erozyona neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi bozulur (10,11).

2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid Artrit; belli populasyon gruplarındaki farklılıklarla birlikte tüm dünyada erişkinler arasında yaklaşık % 0.5 – 1’lik bir sıklıkta görülür. birçok otoimmün hastalık gibi prevalans kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülür. Romatoid Artrit genellikle genç erişkinlerde görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. Romatoid Artrit insidansı 50 yaşına kadar yaşla birlikte artmakta ve sonrasında plato çizmektedir. Romatoid Artrit insidansı erken yaşta kadın cinsiyette daha sık görülmekle birlikte yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır ve 65 yaş üzeri grupta kadınlarla erkekler aynı orana erişir (1).

2.1.2 Etyoloji

Vücuttaki tüm sinoviyal dokuları etkileyen Romatoid Artritin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte immün sistem, genetik faktörler ve çevresel etmenler üzerinde durulmaktadır (1).

2.1.2.1.Genetik Faktörler

Romatoid Artrit‘ de genetik yatkınlığın olduğunu gösteren birçok veri vardır. Genetik hem Romatoid Artrit gelişim riski hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Seropozitif bireylerin birinci derece akrabalarında yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir. Monozigot ikizlerde Romatoid Artrit görülme olasılığı dizigot ikizlere göre dört kat daha fazladır (12,13).

Günümüzde Romatoid Artritin Human Lökosit Antijen(HLA) ile ilişkisi açık bir şekilde gösterilmiştir. Özellikle HLA-DR4 , HLA-DR1 ve HLA-DR6‘ nın Romatoid Artrit gelişme riski ve daha şiddetli hastalık riski ile ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. HLA-DR4‘ ün alt gruplarından HLA-DRB1*0401, *0404, *0405, *0408 Romatoid Artrit ile ilişkili alelleridir. Bu HLA genleri sadece hastalığın başlaması ile değil, aynı zamanda hastalığın seyri ve şiddeti ile de ilgilidir. Romatoid Artrit ile ilgili bu alelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. Homozigot DRB1*04 aleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu olduğu bildirilmiştir (14). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR7‘ nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (13).

HLA kompleksi dışındaki bazı genler de Romatoid Artritte genetik yatkınlığa katkıda bulunmaktadır. Bunlar; T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immunglobülin (Ig) hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca TNF alfa(Tümör Nekroz Faktör), interlökin(IL) 10 genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)‘ deki bir bölgenin de Romatoid Artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

2.1.2.2.Cinsiyet Ve Hormonal Faktörler

Romatoid Artrit, kadınlarda daha sık görülmekte ve daha şiddetli bir seyir izlemektedir. Doğum yapmamış kadınlarda Romatoid Artrit gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Hamilelikte Romatoid Artritli hastalar %75‘ e varan oranda iyileşme ve remisyon gösterir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80 – 90 ‘ ında hastalık tekrar alevlenmektedir.

Östrojenler T hücrelerinin antijen stümlasyon etkisini baskılar, T hücre supressör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supressör aktiviteyi artırır.

Testosteron T hücre supressör aktiviteyi artırır fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe eder. Ayrıca Romatoid Artritli hastalarda Hipotalamus – Pituitör – Adrenal(HPA) aksından bir disfonksiyon söz konusudur (16).

2.1.2.3.Enfeksiyon Ajanları

Genetik olarak yatkın kişilerde, mikroorganizmaların meydana getirdiği T hücre reaktivitesindeki küçük değişimler veya mikroorganizmaların girişi ile konakta yeni antijenlerin oluşması hastalık için yeterli olabilir (17).

Enfektif ajanların arasında birçok bakteri(*Mikobacteria*, *Streptococcus*, *Mikoplazma*, *Escherichia Coli*, *Helicobacter Pylori*, *Proteus Mirabilis*), virüs (*Rubella*, *Parvovirüs B-19*, *Epstein Barr Virüs*, *Human Herpes Virüs tip 6*, *Retrovirüs*) ve Spiroketlerler (Lyme Artriti) sayılabilir (13,16,18).

2.1.2.4. Isı Şok Proteinleri

Isı Şok Proteinleri hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler. Bu proteinlerin görevleri arasında; proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırılma, ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır.

İnflamatuar artritlerde sinoviyal hücrelerin Isı Şok Proteinleri oluşturdıkları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler, antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (16).

2.1.2.5.Tip 2 Kollagen

Romatoid Artritli hastaların serumlarında denatüre tip 2 kollagene karşı oluşan antikor titresi yüksek bulunmuştur.Anti-kollagen antikorlar Romatoid Artrit için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (16).

2.1.2.6.Diğer Nedenler

Diyet: Zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin Romatoid Artrit ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir.

Sigara:Sigaranın doz bağımlı olarak Romatoid Artrit şiddetinin artırttığı bildirilmiştir.

Evcil hayvanlar:Kontrollü bir çalışmada Romatoid Artritli hastaların prepubertal dönemde kedi ile yakın temaslarının olduğu gözlenmiş. Daha zayıf ilişki kuşlarda da bulunmuştur.

Negatif ilişkiler:Şizofrenilerde Romatoid Artrite yakalanma riski 4-6 kat daha az bulunmuştur. Gut ve Romatoid Artrit nadiren birlikte bulunurlar (13).

2.1.3. Patogenez

Romatoid artrit patogenezinde humoral ve hücresele bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin hiperplastik bir sinoviya tarafından yıkılmasıdır. Sinoviyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlayan ve eklemin sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı olan sinoviyal sıvıyı salgılamaktır.

Sinoviyal membran, intima ve subintima şeklinde 2 tabakadan oluşur.İntima, 1 veya 2 hücre tabakası kalınlığındadır ve 2 major hücre tipi içerir. Bunlar Tip A sinoviyal(makrofaj benzeri) hücre ve tip B sinoviyal(fibroblast benzeri) hücrelerdir.

İntima, bir epitel tabakasının tipik özelliklerini taşımaz ve bazal membranı veya sinovisitler arasında sıkı intrasellüler bağlantıları yoktur. Subintima, değişik oranlarda lipid, kollagen lifleri ve daha organize fibröz dokudan oluşan bir matrix içinde kan damarları, lenfatikler ve sinir uçları içeren gevşek, vasküler bir bağ dokusu stromasıdır. Bu iki tabaka ortak çalışır. Glikozaminoglikanların yapımını ve vasküler yapılara filtrasyonunu sağlamak temel görevleridir (19).

İmmun cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler genelde postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonunda bulunur. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda ve tüm dokuda yaygın haldedir.

RA patogenezinde başlangıç stimulus bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Aktive olan hücreler IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ ile in-

kübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (20). Buna rağmen Romatoid Artrit' li hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- γ düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- γ ile TNF- α 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- γ 'nın RA' lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- α 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (21).

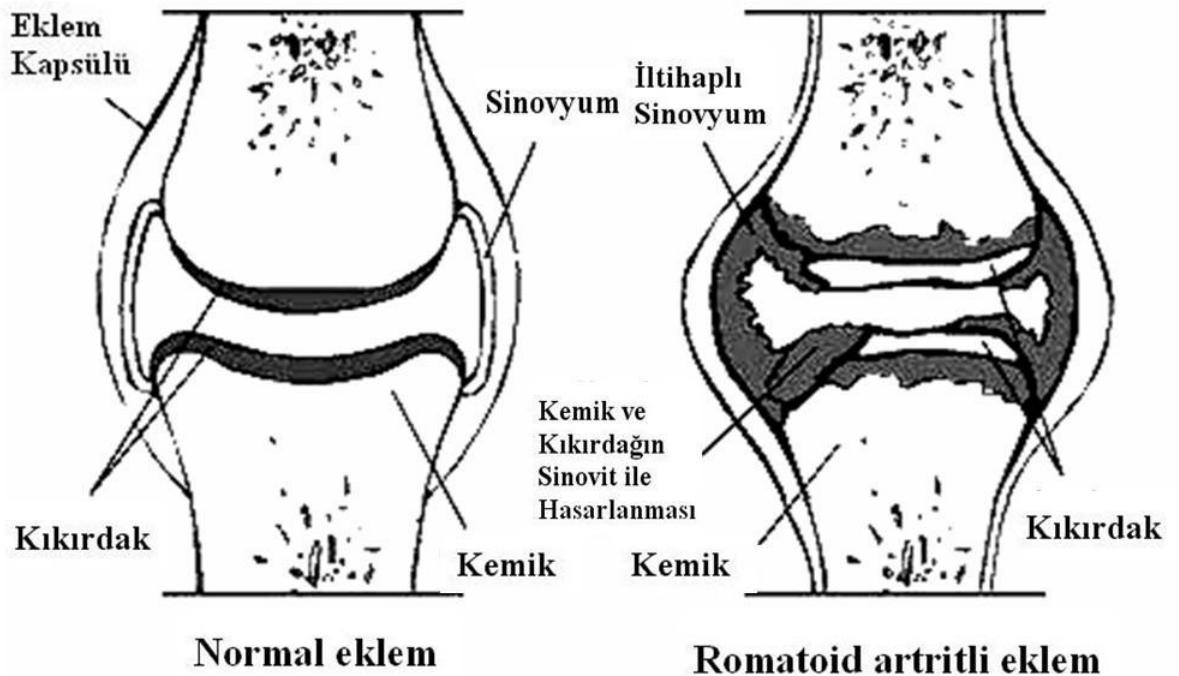
Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve Romatoid Faktör (RF) salgırlar. Salgılanan Ig' ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immunkompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yolaçrlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonukleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağrlar. Bu hücreler immun kompleksleri fagositte ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağrlar (20). Sonuçta sinoviyumu kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görölmektedir. Bu dönem ışık mikroskobuyla incelendiğinde; sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz, neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonları şeklinde görölür (22).

Romatoid Artrit patogenezinde sitokinler önemli role sahiptir. Sitolinler, hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regölasyonunu sağlayan proteinlerdir. İmmun sistem hücreleritarafından salgılanırlar. Romatoid Artrit' de, sinoviyada sitokinlerin düzeyleri artar. En belirgin artışlar, TNF- α ve IL-1' de görölür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granülositmonosit koloni stimule edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimule edicifaktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğı gösterilmiştir. Romatoid Artrit' li hastalarda trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globulin yüksekliğı, IL-

6'nın aşırı üretilmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (23). Diğer pro-inflamatuar sitokinler nitrik oksit, prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikallerini içerir. Romatoid sinovitin neovaskularizasyonunu hipoksi, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) gibi faktörler stimüle eder. Vasküler endotel üzerinde E-Selektin ve intersellüler adezyon molekülleri de bol miktarda bulunur.

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde artma olmaktadır. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Pannusların etkili olduğu alan kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erozyonlar başlar. Pannus kartilajı harap ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler gelişmeye başlar.

Romatoid Artrit 'de klinik belirtiler sinovyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirginleştiği zaman başlar. Bu dönem eklemden şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile klinik bulgu verir (19).



Şekil 1. Normal ve Romatoid Artritli Eklem (24)

2.1.4.Klinik Özellikler

Romatoid Artrit de klinik değerlendirme, en uygun tedavinin mümkün olduğunca erken başlatılması için çok önemlidir. Sabah tutukluğu, günlük aktivitelerde zorlanma, diffüz, simetrik eklem ağrıları ve periferik küçük eklemlerin şişliği en sık rastlanılan yakınmalardır.

Romatoid Artrit kronik bir poliartrittir ve başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalık çoğunlukla yavaş ve sinsi olarak başlar. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas- iskelet ağrıları spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş, raynoud fenomeni gibi atipik bulgular olabilir. Haftalar veya aylar süren bir süreçte artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur. Sabah tutukluğu ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. Bu fenomen büyük olasılıkla uyku esnasında inflame dokularda ödeme bağlı olabilir. Hareketin başlamasıyla kasların kullanımına bağlı olarak damarlarda dolaşım hızlanır ve ödem azaldıkça tutukluluk azalır (25). Hastalık ilerledikçe tutulan eklem sayısı da artar. Hastaların % 25 kadarı akut başlangıç gösterir. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutan şekli ise daha çok genç kadınlarda görülür ve bu tip başlangıç gösteren hastalarda Romatoid Faktör (RF) negatiftir.

Sistemik başlangıç, orta yaşlı erkeklerde daha sıktır. Hastalarda ateş, anemi, plörezi, perikardit, döküntü gibi eklem dışı klinik bulgular görülebilir. Palindromik başlangıç, ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Polimiyaljik başlangıç, ileri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur.

Çok yönlü bir hastalık olan Romatoid Artrit tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ARA) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir.

1987 ARA kriterleri:

- **Sabah tutukluğu;** Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
- **3 veya daha fazla eklemde artrit;** En az 3 eklemde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.

- **El eklemlerinde artrit;** El bileği, metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit.
- **Simetrik artrit;** Vucudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral metatarsfalangeal (MTF) eklemlerin artrit.
- **Romatoid nodüller;** Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller.
- **Romatoid faktör;** Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği
- **Radyolojik değişiklikler;** ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve /veya periartikuler osteopeni.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekir. İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında % 90 oranında sensitivite, % 89 oranına spesifite sağlanabilmektedir (25,26).

2010 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) ve American College of Rheumatism birlikte yaptıkları bir çalışmayla bu kriterlerin erken teşhiste yetersiz kaldığı düşüncesiyle RA tanı kriterlerini revize etmişlerdir:

1. Eklem tutulumu:	Puan
• 1 büyük eklem	0
• 2-10 büyük eklem	1
• 1-3 küçük eklem	2
• 4-10 küçük eklem	3
• 10.dan fazla eklem (en az biri küçük eklem)	5
2. Serolojik testler:	
• RF ve anti-sitruiline protein antikoru (ACPA) negatif	0
• RF veya ACPA düşük pozitif	2
• RF veya ACPA yüksek pozitif	3
3. Akut faz reaktanları	

- C-reaktif proteini ve eritrosit sedimentasyon hızı normal 0
- CRP veya ESH anormal 1

4. Semptomların süresi

- 6 haftadan az 0
- 6 haftadan fazla 1

Kişinin yukarıdaki kriterlerden 6 puan ve üzeri alması RA teşhisi koydurmaktadır (27). RA hastalığının aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır.

Erken hastalık ; Klinik olarak eklem harabiyeti henüz yoktur, radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımı görülmez. Hastalığı bu evrede yakalamak çok önemlidir. Çünkü erken evrede inflamasyon yoğundur. Kemik erezyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder. Bu evrede bazı parametrelerin varlığı prognozun iyi olmadığını gösterir.

Bunlar;

- Kontrol edilemeyen inatçı poliartrit
- Yüksek titrede RF pozitifliği
- İmmün kompleks varlığı
- Yüksek riskli HLA alellerinin varlığı
- Ekstraartikuler bulguların varlığı (13,16,18).

İlerleyici hastalık; Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erezyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur.

Geç hastalık; Kesin eklem hasarının olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (16,18).

RA' da değişik başlangıç şekilleri içinde klinik açıdan en önemli olanı sinsi, yavaş başlayan tipidir. Çünkü tablo netleşmediği için tanı koymak güçtür. RA' da eklemler simetrik bir şekilde tutulurlar. Başlangıçta eklemlerde hafif ağrı, şişlik ve hassasiyet olur. En çok korkulan eklemlerin başında; metakarpofalangial(MCP) eklemler, proksimal interfalangial(PİF) eklemler ve el bilekleri gelir(% 70-90). Dizler, dirsekler ve me-

tatarsofalangial(MTF) eklemler de % 60' ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça, omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1 ve C2 daha az tutulan eklemlerdir(ancak oran yine de % 40-50' lerde seyrederek) (13,18)

RA' da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangial (DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir.

RA en zengin ve karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. Bilek ekleminin sinoviti RA' nın değişmez bir özelliğidir. Hareket kısıtlılığına, deformiteye ve medyan sinir sıkışmasına(karpal tünel sendromu) neden olabilir. MKF ve PİF eklemleri, DİF eklemlere göre daha sık tutulur. Kıkırdak ve kemik dokudaki inflamasyona sekonder yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Ulnar deviasyon, çekiç parmak, pençe parmak, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi meydana gelen deformitelerdir. Dirsekler sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu barker kisti oluşur. Ayak eklemlerinin tutulumu, yük taşımaları nedeniyle üst ekstremit eklemlerine göre daha ağırlı olur. Ayakta MTF eklemler sıklıkla hastalığa katılır. Hastalığın ilerlemesiyle ciddi deformiteler gelişebilir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır ve daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür (28).

2.1.4.1.RA' da Eklem Dışı Bulgular

Cilt: Subkutan nodüller neredeyse sadece RF pozitif hastalarda bulunur, bu hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. RF negatif olan nodüllü hastalar kronik tofuslu gut gibi ayırıcı tanımlar açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Nodüller hemen her yerde ortaya çıkabilir(akciğerler , kalp , göz vs.), ancak çoğunlukla ekstansör yüzeylerde(özellikle ön kolda), eklemler üzerinde veya basınç noktalarında izlenir. Fizik muayenede serttirler, genellikle hassas değildirler, karakteristik bir histolojik yapıları vardır ve küçük damar vaskülitinin tetiklediği düşünülmektedir. Hastalığın iyi kontrol edilmesine rağmen metotreksat tedavisine bağlı artmış nodülosis sendromu tanımlanmıştır. Romatoid Artritte digital infarktlar veya lökositoklastik vaskülit olarak klinik bulgu veren küçük damar vaskülitleri olabilir. Pyoderma Gangrenosum RA ile ilişkili olarak daha sık görülmektedir (1).

Kardiyak Tutulum: Doğrudan RA ile ilişkili kardiyak tutulum nadirdir. Fakat RA' lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı olarak önemli bir morbidite ve mortalite artışı vardır. Bunun nedenleri açık değildir, ancak kronik inflamasyon, kullanılan bazı ilaçlar ve sedanter hayat şeklinin hepsi anlamlı risk faktörü olabilir. Perikardiyal efüzyon sıktır(ekokardiyogram ile hastaların %50 ' sinde) ancak genellikle asemptomatiktir. Nadiren uzun süren perikardiyal hastalık fibrinöz perikardite neden olabilir ve hastalar kliniğe kontrüktif perikarditle başvurabilirler. Yine nadiren romatoid nodüller iletim sistemi üzerinde ortaya çıkabilir ve kalp bloğuna neden olabilir (1).

Akciğer Bulguları: RA' nın akciğer tutulumu plevral efüzyonları, romatoid nodülleri ve parankimal akciğer hastalığını içerir. Plevral efüzyonlar erkeklerde daha fazla oluşur ve genellikle küçük olup asemptomatiktir. RA'daki plevral efüzyon düşük glukoz düzeyi ve düşük ph ile karakterizedir, bu nedenle bazen ampiyemle karıştırılabilir. Akciğerlerde özellikle erkeklerde romatoid nodüller oluşabilir; genellikle soliter ancak kalsifiye olabilirler, kavite oluşturabilirler veya enfekte olabilirler. Nadiren nodüller rüptüre olarak pnömotoraks oluşturabilirler. RA hastaları kömür tozuna maruz kalırlarsa, yaygın nodüler dansiteler oluşturabilirler(Kaplan Sendromu). RA'da yaygın intersitisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile radyografilerde bal peteği görünümüne ilerleyebilir. Nadiren organize pnömoni ile birlikte veya bağımsız olarak bronşiolitis obliterans oluşabilir. Bronşiolitis Obliteransın prognozu kötüdür ve D-penisilamin veya altın tedavisi ile ilişkili olarak daha sık izlenebilir(1).

Göz Bulguları: RA' da gözdeki en sık bulgusu sekonder sjögren sendromuna bağlı keratokonjonktivitis siccadır (kuru göz). Hastalarda bununla ilişkili olarak kserostomi(ağız kuruluğu), parotis bezi şişmesi veya bazen lenfadenopatiler olabilir. Sklerit ortaya çıkabilir ve skleranın incilmesiyle ağrı oluşabilir. Sklerit gözün perforasyonuna kadar ilerleyebilir. Nadiren süperior oblik kasların tendiniti çift görmeye neden olabilir (1).

Nörolojik Bulgular: Tarsal tünel sendromu ve özellikle karpal tünel sendromu gibi periferik sinir tuzak nöropatileri RA' da sıktır. Vaskülitler, mononöritis multiplaks ve bir seri nörolojik probleme neden olabilir. C1-C2 de oluşan subluksasyonlar myelopati oluşturabilir. Santral sinir sisteminde romatoid nodüller bildirilmiştir ancak nadirdir ve genellikle asemptomatiktir (1).

Felty Sendromu: Felty sendromu RA, splenomegali ve nötropeni tiradından oluşur. Bu komplikasyon şiddetli hastalığı olan RF pozitif hastalarda görülür ve hepatomegali, trombositopeni, lenfadenopati ve ateş eşlik edebilir (1, Tablo 2.1).

2.1.5. Labaratuar Bulguları

Romatoid artrite özgü bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte birçok laboratuvar testinde anormallik görülür. Bugün tanı aşamasında en sık kullanılan testler akut faz reaktanları, RF ile anti-CCP(anti siklik sitrulin peptid) gibi otoantikorlardır (29).

Tablo 2.1. Romatoid artritin eklem dışı bulguları (1)

Cilt	Nodüller, fragilite, vaskülit, pyoderma gangrenosum
Kalp	Perikardit, prematür ateroskleroz, vaskülit, kapak hastalığı ,kapak halkası nodülleri
Akciğer	Plevral efüzyonlar, intersitisyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, romatoid nodüller, vaskülit
Göz	Keratokonjonktivitis sicca, episklerit, sklerit, skleromalazi perforans, periferik ülseratif keratopati
Nörolojik	Tuzak nöropatileri, servikal myopati, mononöritis multiplex, periferik nöropati
Hematolojik	Anemi, trombositopeni, lenfadenopati, Felty sendromu
Böbrek	Amiloidoz, vaskülit
Kemik	Osteopeni

2.1.5.1. Hematolojik Anormallikler

RA’ da eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren birden fazla nedeni olan genellikle normokrom normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca TNF-a, IL-1, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA’ da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (30,31).

2.1.5.2. Akut Faz Reaktanları

Aktif RA' lı hastalarda akut faz reaktanları genellikle yüksek bulunur. En sık kullanılan ve en ucuz olan eritrosit sedimentasyon hızı ise C-reaktif proteindir. Aktif RA' lı hastalarda ESH ve CRP dışında trombosit sayısında da artış görülebilir (29).

2.1.5.3. Serolojik ve immünolojik Bulgular

Romatoid Faktör, IgG nin Fc kısmına karşı oluşan bir anti-immunglobindir ve sıklıkla IgM yapısındadır. RA hastalarının %85 inde pozitif bulunmaktadır. RF pozitif olduğu bilinen hastalarda testin daha sonra tekrarlanması sonucunda elde edilecek değerlerin herhangi bir anlamı yoktur. RF negatif RA' lı hastalarda hastalığın genelde daha hafif seyrettiği kabul edilmektedir. Yüksek titrede RF pozitifliği olan hastalarda ekstra-artiküler bulgular olan romatoid nodüller, romatoid vaskülit daha sık görülmektedir (32). Anti-CCP (Anti cyclic citrullinated peptide) antikorlar, Siklik sitrullinlenmiş peptid, flagrinin major epitop peptidindeki iki serin rezidüsünün sistine çevrilmesi ve disülfid bağı ile bağlanarak sirküler forma geçmesi ile oluşan artifisyel bir moleküldür. Sitrülline karşı oluşan otoantikor anti-cyclic citrullinated peptide olarak adlandırılmıştır (33). Bu otoantikorlar RA için çok spesifiktir (%98) ve çok erken hastalık döneminde veya hastalığın başlangıcından birkaç yıl önce saptanabilir. Yapılan çalışmalarda Anti-CCP ile RF duyarlılık açısından kıyaslanabilir bulunmuş, özgüllük açısından ise Anti-CCP çok daha özgül bulunmuştur. RF negatif hastalarda Anti-CCP çok önemli tanısal değere sahiptir. RA hastalarında, radyolojik hasar gelişim ihtimalini öngörmeye de Anti-CCP, RF' den daha üstündür (34,35).

2.1.6 Görüntüleme

Hastalığın özellikle ilk 2 yıl içinde eklem harabiyetinin %70 inden fazlasını yapması nedeniyle erken tanı çok önemlidir. Direkt grafinin erken tanıda yeri sınırlı olup son yıllarda yüksek frekanslı ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme hastalıkların erken tanısında çığır açmıştır. Hastalığın erken döneminde direkt grafide patoloji saptanamazken USG ve MR de erken bulgular görülebilir. Bu yöntemler ile RA da hem yumuşak doku lezyonları hem de erozyonların erken dönemde tanınması sağlanmıştır (36).

2.1.7. Tedavi

RA' nın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir. RA tedavisinde amaç; eklem yapılarının korunması ve hasarın önlenmesi, yaşam kalitesinin ve fonksiyonların korunması, ağrı ve inflamasyonun en aza indirilmesidir. Tedavide kullanılan ilaçların hiçbiri hastalığı tamamen ortadan kaldırmamaktadır, ancak son yıllarda hastalığın tedavisinde çok olumlu değişiklikler olmuştur. Hastalığın erken tanı ve tedavisinin uzun vadedeki prognoza olumlu katkısı, özellikle erken hastalıkta ilaçların kombine kullanılmasının tek tek kullanılmasından daha etkili olduklarının gösterilmesi ve biyolojik etkili ilaçların kullanıma girmesi örnek verilebilir. Tedavide kullanılan ilaçlar; Steroid olmayan Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), hastalığı modifiye edici ilaçlar(DMARDs) ve kortikosteroiddir (37).

2.1.7.1. Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek terapötik etkilerini gösterirler. Hem analjezik hem de antiinflamatuvar etki göstererek eklem ağrısını ve sabah tutukluğunu azaltırlar. Ancak hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. Bu yüzden uzun dönem tedavide hastalığın modifiye edici ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır (38).

2.1.7.2. Kortikosteroidler

Düşük doz, pulse ve intraartiküler olarak kullanılabilirler. NSAİİ'ye göre daha potent antiinflamatuvar olmalarının yanında düşük dozda hastalık modifiye edici etkileri de mevcuttur. RA' da düşük doz (10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) steroid tedavisi; 2 yıldan az süreli aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon gelişmiş olsun veya olmasın eklem hasarının hızını azaltmak için ve 3-5 yıldır aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon varsa daha fazla erozyon gelişmesini önlemek için önerilir. 5 yıldan daha uzun süreli aktif hastalığı olanlarda eklem erozyonu olsun veya olmasın tedaviye steroid eklenmesi önerilmez (39).Yüksek doz kortikosteroid tedavisi; düşük doz steroide cevap vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda 1mg/kg/gün dozunda kullanılır (40).

2.1.7.3. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARDs)

Bu grup ilaçlar; yavaş etkilidir, etkileri haftalar, aylar sonra ortaya çıkar, inflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve sedimantasyon hızında düşüş ve fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar ve radyolojik olarak erozyon gelişimini ve radyolojik kötüleşmeyi önlerler. Bu ilaçlar; antimalaryaller (klorokin ve hidrok-siklorokin), altın tuzları, D-penisilamin, sülfasalazin ve immünsupresiflerdir (azatioprin, siklofosfamid, metotreksat ve leflunomid). Son zamanlarda geliştirilmiş biyolojik ajanlar (TNF- alfa blokerleri) da bu grupta yer almaktadır (37).

2.1.7.4. Biyolojik Ajanlar

Günümüzde TNF inhibitörü etanercept, infliksimab ve adalimumab, interlökin 1 inhibitörü anakinra, anti CD20 pozitif B hücrelerini baskılayan rituximab ve ko-stimülatör molekülleri inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskılayan abatecept lisans sahibidir.

Hastalığın gelişiminden sorumlu ana mediyatörlerden biri olan TNF alfa' nın bloke edilmesi RA' da sıkça kullanılmakta ve olumlu sonuçlarıyla; Romatoid artrit belirti ve bulgularını geriletmekte, erozyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada, fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkilidirler. Etkileri hızlı ve dramatiktir. İlaçlara bağlı cilt reaksiyonları, baş ağrısı, hipotansiyon gibi yan etkileri görülebilir, bu grup ilaçların korkulan ciddi yan etkileri nadirdir. Tüberküloz ve diğer ciddi infeksiyonlar biyolojik ajan alan hastalarda artabilmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklar, sitopeniler, demiyelinizan hastalıklar nadir de olsa görülebilen yan etkilerdir. Bu ilaçların diğer önemli bir dezavantajı da yüksek maliyetleridir

Biyolojik ajanlara ne zaman başlanmalı sorusuna verilebilecek kesin bir cevap yoktur. Hastaların % 50-60' ında birincil tedavi olarak MTX ve diğer DMARD' lara rağmen yeterli cevap alınamamaktadır. Bu bağlamda DMARD monoterapi ile başlanmış ancak 3-6 ay içerisinde kontrol altına alınamamış ve kötü prognostik faktörleri mevcut RA tanılı hastalar, biyolojik ajan tedavisi için düşünülmelidir (1).

2.2. ANTIOKSİDAN SİSTEM

Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen radikallerine ve oksidatif hasara karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Doğrudan etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere "antioksidan" adı verilmektedir.

Antioksidanların oksidanlara ve oksidatif hasara etkileri şunlardır:

- Yeni serbest radikal oluşumunu engellemek ve oluşmuş olan radikalleri daha az toksik hale getirmek,
- Oksidanlarla etkileşip onlara bir hidrojen atomu aktararak inaktif hale getirmek,
- Zincirleme olarak devam eden reaksiyonları belirli basamaklarda inhibe ederek oksidan etkiyi durdurmak,
- Serbest radikallerin neden olduğu hasarı tamir etmek ve temizlemek.

SOR'un neden olduğu oksidatif hasar enzimatik veya nonenzimatik antioksidan mekanizmalar ile önlenmektedir (4). Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir (41).

Enzimatik antioksidanlar şunlardır:

- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz

Süperoksit Dismütaz : Süperoksit anyon radikali (O_2^-)'nin, daha az reaktif olan H_2O_2 'e indirgenmesini katalize etmektedir. Bir radikal üzerine direkt olarak etki eden tek enzimdir.

Katalaz: H_2O_2 'i suya ve oksijene dönüştürerek ortadan kaldıran enzimdir. En yüksek oranda karaciğer ve eritrositlerin peroksizomlarında bulunmaktadır.

Glutasyon peroksidaz: Sitozolde bulunmaktadır, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir.

Glutasyon Redüktaz: GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü katalize etmektedir.

Enzimatik olmayan antioksidanlar ise şunlardır; melatonin, seruloplazmin, transferin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin. Ayrıca α -tokoferol (E vitamini), β -karoten (A vitamini), askorbat (C vitamini) gibi vitaminler ve bakır, çinko, demir, selenyum gibi mineraller de antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdır. (42)

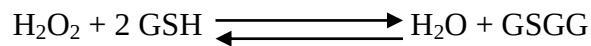
Tiyoller temel olarak hem enzimatik, hem de nonenzimatik intrasellüler antioksidasyon sisteminin bir üyesidir. Hem serbest tiyol grupları hem de albumin, sistein, metiyonin ve redükte glutasyon gibi protein ve serbest aminoasitlerin yapılarında yer alan tiyoller, SOR'un zararlı etkilerine karşı korunmada etkin rol oynamaktadır. Özellikle redükte glutasyon lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlamaktadır (5).

2.3. TİYOL DİSÜLFİD DENGESİ

Tiyoller, reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarına karşı koruma sağlamak için serbest radikaller ile reaksiyona girebilen ve sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Diğer adı merkaptanlar olan tiyoller, alkollerin (-2) değerlikli oksijeni yerine, (-2) değerlikli kükürt geçmiş türevleridir. Tiyollerin kimyasal genel formülü; R-SH'dır.

Plazma tiyol düzeyini albümin tiyoller, protein tiyoller ve daha az olarak da düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein, glutasyon, homosistein ve ayrıca γ -glutamilsistein belirlemektedir (43). Albumin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonu ile proteine bağımlı tiyolleri taşıyan ana bileşendir. Albumin yapısındaki sistein kalıntıları ile tiyollerin sülfidril gruplarına bağlanmaktadır (3).

Tiyol grupları, oksidatif stres durumunda ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek indirgenmekte ve disülfid (RSSR) bağları açığa çıkmaktadır. Şekil-4'de disülfid oluşumu gösterilmektedir. Normal koşullar sağlandığında ise yine antioksidan mekanizmalarla disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenmekte ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülmektedir. Bu reaksiyonlara örnek olarak aşağıdaki tepkime gösterilebilir:



Glutasyon peroksidaz ile reaksiyonda H_2O_2 suya indirgenirken glutasyonun sülfidril grubu (GSH), disülfide (GSSG) yükseltgenir. Oksidan antioksidan sistem homeostazı sağlanırken disülfid form glutasyon redüktaz ile tekrar sülfidril şekline dönüştürülür.

Serum tiyol grupları plazma antioksidan sistemin en önemli üyelerindendir. Oksidatif stres altındaki proteinlerde plazma ve membranlarda bulunan -SH grupları serbest radikal etkisi ile okside olmakta ve redükte formlarında azalma meydana gelmektedir (44). Serumda azalmış protein tiyol düzeyleri, lipid peroksidasyon ve ileri oksidasyon ürünleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (45). Plazma total tiyol serum düzeyleri, organizmanın antioksidan durumu ile ilişkilidir ve oksidatif strese karşı verilen cevabın göstergelerinden biridir. Araştırmalarda çalışılan birçok madde arasında, en iyi koruyucu etkinin sülfür içeren bileşiklerde olduğu belirtilmiştir. Tiyol bileşiklerinin antioksidasyon reaksiyonlarında öne sürülen mekanizması serbest radikalleri temizlemesi ve hidrojen atomu temini ile DNA'da hasarlı bölgenin kimyasal onarımını kolaylaştırmasıdır (46).

Dinamik tiyol disülfid homeostazının sağlanması; hücrenin antioksidan savunmasında ve detoksifikasyonunda, ayrıca hücrel sinyal iletimi, transkripsiyon ve apoptozis mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (47). Oksidatif stres altında gerçekleşen serum tiyol seviyelerindeki azalma bu bileşiklerin oksidatif strese karşı savunma sırasında tüketilmelerinden kaynaklanmaktadır (48).

Proteinlerin tiyol grubunun kaybı proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açmaktadır (49).

Yapılan son çalışmalarda diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multiple skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın patogeneğinde tiyol disülfid dengesinin bozulduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. (50-53)

Plazma tiyol seviyelerinin ölçümü, proteinlerin SOR bağımlı oksidasyondan ne kadar etkilendiklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. SOR düzeyi arttığında yani oksidatif stres derecesi yükseldiğinde plazma tiyol/disülfid dengesi tiyol aleyhinde bozulmaktadır. Tiyol düzeyleri azalmakta, disülfid düzeylerinde ise artış meydana gelmektedir. (54)

Biyokimyasal olarak, 2014'e kadar düşük molekül ağırlıklı tiyol ve disülfid düzeyleri ölçülebilmekteydi. Ancak düşük molekül ağırlıklı tiyollerin toplam tiyol havuzunun düşük bir kısmını oluşturmamasından dolayı organizmanın genel prooksidan-antioksidan durumu hakkında güvenilir bilgi sağlanamamaktaydı. Ancak 2014'ün son yarısından itibaren Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni bir yöntemle plazma tiyol ve disülfid düzeyleri ayrı ayrı ve total olarak ölçülebilmektedir (55).

Bu yeni yöntem ile ölçülen tiyol disülfid parametreleri:

- Native tiyol [-SH],
- Dinamik disülfid [-S-S-],
- Toplam tiyol [(-SH)+(-S-S-)] değerleridir.

Native tiyol indirgenmemiş fonksiyonel tiyol grubu içeren moleküllerdir. Antioksidan savunma mekanizmasının bu önemli üyelerinde oksidatif stresin arttığı durumlarda azalma meydana gelir.

Total tiyol ise, denge halindeki tiyol/disülfid düzeyini göstermektedir. Total tiyol düzeyleri okside olmuş ve olmamış tiyollerin toplamını yansıtmaktadır.

Ayrıca tiyol/disülfid homeostazının değerlendirilmesinde aşağıdaki hesaplamalardan da faydalanılır.

- disülfid/native tiyol [-S-S-/-SH] ,
- disülfid/toplam tiyol [-S-S-/-SH+-S-S-] ,
- native tiyol/toplam tiyol [-SH/-SH+-S-S-]

3. MATERYAL-METOD

Çalışmaya 1 Aralık 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara EAH Romatoloji polikliniğine başvuran, romatoid artrit'li 100 gönüllü hasta ve 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma prospektif, vaka kontrol çalışmasıdır. Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malnutrisyon ve kronik karaciğer hastalığı gibi hipoalbumi-nemiye neden olarak tiyol havuzunu etkileyebilecek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma grubuna alınan hastalar: Kontrol grubu için tiyol ve disülfid düzeylerini etkileyebilecek sistemik kronik hastalığı olmayan, 18-65 yaş arası sağlıklı bireyler seçildi.

Çalışmaya alınan her bireyin yaş, cinsiyet, ek hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, başvuru anında alınan kanlarında lökosit (WBC), hemoglobin, trombosit (Plt), glukoz, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), sodyum (Na), potasyum (K), albümin, protein, kan sedimentasyon oranı, CRP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri, hasta grubu için ayrıca das28 skoru, RF ve anti-CCP değerleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda biyokimya, hemogram, tiyol ve disülfid düzeyleri için 8 saatlik açlık sonrası kan alındı. Tiyol-disülfid ölçümleri hasta grubunda ilk RA tanısı aldıkları gün yapıldı.

Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk EAH Etik Komitesi'nden onay alındı. Tüm parametreler Ankara Atatürk EAH, Klinik Biyokimya ve Hormon Laboratuvarında çalışılmıştır.

Alınan tiyol ve disülfid numuneleri biyokimya laboratuvarında 3600 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, kan tiyol disülfid parametreleri, Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle Ankara Atatürk EAH Biyokimya Laboratuvarında Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizöründe çalışıldı.

Demografik özellikler, laboratuvar bulguları ile native tiyol [-SH], total tiyol [SH+-S-S-], disülfid [-S-S-] düzeyleri ve ayrıca yüzde olarak hesaplanan disülfid/native tiyol [-S-S-/-SH], disülfid/total tiyol [-S-S-/-SH+-S-S-], native tiyol/total tiyol [-SH/-SH+-S-S-] değerleri; hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılarak incelendi.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney u testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	İstatistik
Yaş (Ort.±SS)	46,3±12.03
Cinsiyet (n(%))	Erkek 14 (%14) Kadın 86 (%86)
DAS 28 skoru (Ort.±SS)	3.85±1.15
VAS skoru (Ort.±SS)	42.6±22.11
Sedimentasyon (Ort.±SS)	26.92±16.41
CRP (Ort.±SS)	9.13±9.9
Anti-CCP (Ort.±SS)	139.215±191.79
RF (Ort.±SS)	87.72±165,01
Üre (Ort.±SS)	28.12±10.38
Kreatinin (Ort.±SS)	0.67±0.16
AST (Ort.±SS)	19.94±6.23
ALT (Ort.±SS)	20.28±12.36
GGT (Ort.±SS)	21.99±15.10
Total kolesterol (Ort.±SS)	194.95±43.94
LDL (Ort.±SS)	114.98±35.05
Açlık glukoz (Ort.±SS)	90.23±15.35
Nativetiyol (Ort.±SS)	447.10±59.35
Disülfid (Ort.±SS)	15.25±8.49
Toplamtiyol (Ort.±SS)	478.84±56.97
İndeks1 (Ort.±SS)	0.04±0.07
İndeks2 (Ort.±SS)	0.04±0.40
İndeks3 (Ort.±SS)	0.93±0.07

Hastaların demografik verileri ile tiyol/disülfid değerleri tablo 1 de görülmektedir.buna göre hastaların %86' sı Kadın %14' ü Erkek, hastaların yaş ortalaması 46,3±12.03,

ortalama sedimentasyon değeri 26.92 ± 16.41 , ortalama CRP değeri 9.13 ± 9.9 olarak görülmüştür.

Tablo 4.2. Hasta grubunda(n=100) anti-CCP ve RF pozitifliği oranları

	Pozitif	Negatif
Anti-CCP (%)	59	41
RF	47	53

Romatoid Artritli hasta grubunda anti-CCP ve RF pozitifliği oranı Tablo 4.2 de görülmektedir. Romatoid artritli hastalarımızın %59' unda anti ccp +, % 47' sinde RF + olarak görülmüştür.

Tablo 4.3. RA ' lı hastalarda anti-CCP ile tiyol/disülfid karşılaştırılması

	Anti-CCP negatif	Anti-CCP pozitif	P
Native tiyol (Ort.±SS)	414.06±50.14	414.49±56.26	0.96
Disülfid (Ort.±SS)	17.48±7.77	16.11±8.99	0.43
Toplam tiyol (Ort.±SS)	451.22±50.76	449.38±53.34	0.86
İndeks 1 (Ort.±SS)	0.05±0.11	0.04±0.06	0.52
İndeks 2 (Ort.±SS)	0.04±0.04	0.04±0.05	0.81
İndeks 3 (Ort.±SS)	0.92±0.03	0.91±0.92	0.65

Tablo 4.3. de anti-CCP + ve anti-CCP – Romatoid Artritli hastaların tiyol/disülfid ile karşılaştırılması görülmektedir . Anti-Ccp + ve anti-ccp – Romatoid Artrit' li hastaların tiyol/disülfid karşılaştırmalarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.4. de RF + ve RF – Romatoid Artritli hastaların tiyol/disülfid ile karşılaştırılması görülmektedir. RF(+) ve RF(–) Romatoid Artrit' li hastaların tiyol/disülfid karşılaştırmalarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.4. RA ‘ lı hastalarda RF ile tiyol karşılaştırılması

	RF negatif	RF pozitif	p
Native tiyol (Ort.±SS)	418.04±47.53	410.11±59.91	0.46
Disülfit (Ort.±SS)	16.57±7.42	16.79±9.65	0.89
Toplam tiyol (Ort.±SS)	454.11±49.75	445.64±54.71	0.41
İndeks 1 (Ort.±SS)	0.04±0.02	0.06±0.12	0.69
İndeks 2 (Ort.±SS)	0.42±0.12	0.04±0.06	0.14
İndeks 3 (Ort.±SS)	0.92±0.09	0.90±0.12	0.29

Tablo 4.5. de Romatoid Artritli hastalardaki das28 düzeyi sınıflandırılması yapılmıştır. Romatoid Artrit’ li hastaların %14’ ünde das28 < 2.6,%19’ unda das28 2.6 – 3.2, %53’ ünde das28 3.2 – 5.1, %14’ ünde das28 > 5.1 olarak görülmüştür.

Tablo 4.5. Hasta grubu arasında DAS 28 düzeyi sınıflandırılması

DAS 28 düzeyi	%
DAS 28 < 2.6	14
DAS 28 2.6 – 3.2	19
DAS 28 3.2 – 5.1	53
DAS 28 > 5.1	14

Tablo 4.6. da Romatoid Artrit’ li hastaların das28 e hastalık aktiviteleri ile tiyol/disülfit değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Romatoid Artrit’li Hastaların das28 e göre hastalık aktiviteleri ile tiyoldisülfit değerlerinin karşılaştırılmasında 2 grup arasında anlamlı fark edilememiştir.

Tablo 4.6. DAS 28 düzeyi ile tiyol grupları arasındaki ilişki

	Das 28 < 2.6	Das 28 2.6 – 3.2	Das 28 3.2 – 5.1	Das 28 > 5.1	p
Native Tiyol (Ort.±SS)	440.39±34.54	409.68±44.09	410.98±55.25	407.11±70.01	0.27
Disülfid (Ort.±SS)	18.52±7.89	15.01±8.90	16.82±9.12	16.52±6.12	0.71
Toplam Tiyol(Ort.±SS)	477.45±36.73	444.45±43.92	445.70±55.37	447.31±58.34	0.21
İndeks1 (Ort.±SS)	0.04±0.01	0.03±0.02	0.06±0.12	0.04±0.01	0.58
İndeks2 (Ort.±SS)	0.05±0.07	0.03±0.01	0.04±0.06	0.03±0.01	0.57
İndeks3 (Ort.±SS)	0.04±0.01	0.03±0.02	0.06±0.12	0.04±0.01	0.16

Tablo 4.7. de Romatoid Artrit’ li hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında tiyol/disülfid değerleri karşılaştırılmıştır. Romatoid Artrit’ li hastalarla kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark tespit edilmezken tiyoldisülfid değerleri açısından hasta grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4.7 Hasta ve kontrol grupları arasında tiyol karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Native tiyol (Ort.±SS)	414.31±53.57	479.89±45.13	<0.001
Disülfid (Ort.±SS)	16.68±8.50	13.82±8.29	0.017
Toplam tiyol (Ort.±SS)	450.13±52.04	507.54±46.36	0.000
İndeks 1 (Ort.±SS)	0.05±0.09	0.02±0.01	0.011
İndeks 2 (Ort.±SS)	0.04±0.05	0.02±0.01	0.002
İndeks 3 (Ort.±SS)	0.91±0.09	0.94±0.03	0.003

5. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda Romatoid Artrit' li hasta grubunda, sağlıklı popülasyona göre toplam tiyol, disülfid ve native tiyol düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Romatoid Artrit primer olarak periferik sinoviyal dokuları (eklemleri) hedef alan, eklemleri simetrik şekilde tutan, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (8). Dünyada tüm erişkinler arasında prevalansı %1 den biraz azdır ve inflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir.(9) Romatoid Artrit yaşam beklentisini kısaltır ve etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini anlamlı olarak bozar. Romatoid Artritin primer hedefi sinoviyumdur. Hastalık eklem sinoviyasında inflamasyonla başlar, zamanla sinoviyada pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik, tendon ve eklem bağlarında erozyona neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi bozulur.(10,11)

Serbest radikaller, yapılarında eşleşmemiş elektron bulunduran son derece kararsız ve reaktif moleküllerdir. SOR moleküler oksijenin suya kadar indirgenmesi ile oluşmaktadır. Serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması ile pro-anti oksidan dengenin bozulması sonucu oluşan yüksek seviyelerdeki SOR hücresel yapıları etkileyerek hücre hasarına yol açar. Aşırı artan SOR'un bu zararlı etkisi oksidatif stres olarak adlandırılır. (56)

Organizmanın fizyolojik işleyişi sırasında indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonları ile oluşan SOR aynı zamanda radyasyon, yüksek ısı, ilaçlar gibi dış etkenlere bağlı da oluşabilmektedir. (57)

SOR'un hücre için hem yararlı hem de zararlı etkileri mevcuttur. Düşük veya orta derecede SOR, hücresel sinyal iletiminde rol oynamakta ve fagositik hücrelerin enfektif etkenlere karşı koymasında savunma sisteminin bir parçası olarak görev almaktadır. Ancak SOR'un aşırı üretimi, hücre membranlarını ve organellerini etkileyerek hücre hasara neden olmaktadır. (58)

Oksidatif stres ve SOR seviyesinde yükselme astım, diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bağ doku hastalıkları gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. (59-61)

Diğer adı merkaptanlar olan tiyoller, serbest radikaller ile reaksiyona girebilen ve sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Tiyoller hemen tüm oksidanlarla ilişkiye girebildiğinden, antioksidan sistemin önemli bir üyesidir (62). SOR'un zararlı etkilerine karşı korumada önemli rolleri mevcuttur (50). Plazma tiyol havuzunu ağırlıklı olarak albumin tiyoller oluşturur. Protein tiyoller ve daha da az olan düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein; diğer tiyol komponentleridir (51). Bu literatür bilgileriyle uyumlu olarak, çalışmamızda serum albumin düzeylerinin native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

Tiyol grupları, oksidatif stres durumunda indirgenmekte ve disülfid bağları açığa çıkmaktadır. Normal koşullar sağlandığında ise yine antioksidan mekanizmalarla disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenmekte ve böylece dinamik tiyol disülfid dengesi sürdürülmektedir (49).

Dinamik tiyol disülfid homeostazının sağlanması; antioksidan savunma, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında önemli rollere sahiptir. Yapılan son çalışmalarda diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik böbrek hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multiple skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın patogenezinde tiyol disülfid dengesinin bozulduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (3).

Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni bir yöntemle plazma tiyol ve disülfid düzeyleri ayrı ayrı ve total olarak ölçülebilmektedir. Bu yöntem ile otomatik olarak plazma native tiyol, total tiyol düzeyleri ölçülebilmekte ve disülfid seviyesi hesaplanabilmektedir. Native tiyoller, okside olmamış fonksiyonel tiyol grubu içeren moleküllerdir. Total tiyol düzeyleri okside olmuş ve olmamış tiyollerin toplamını yansıtmaktadır. Ayrıca yine bu yöntem ile disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol ve native tiyol/total tiyol hesaplamaları ile tiyol disülfid dengesi gösterilebilmektedir (63).

Plazma tiyol seviyelerinin ölçümü, organizmanın oksidatif stres durumunu göstermesi açısından önemlidir. Tiyol düzeyleri, oksidatif stres düzeyi ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Serumda tiyol seviyeleri düştüğünde, antioksidan güç de azalmaktadır (45). SOR düzeyi arttığında plazma tiyol/disülfid dengesi tiyol aleyhinde bo-

zulmaktadır. Plazma tiyol düzeyinde azalmayla beraber disülfid seviyesi artış göstermektedir. (64)

Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği bu yeni yönteme göre birçok hastalıkta tiyol disülfid parametreleri yeniden çalışılmıştır.

Ateş ve arkadaşları otoimmün subklinik hipotroidizm'li hastalarda dinamik tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmek için bir çalışma planlamışlar. Çalışmada 48 yeni tanı almış medikal tedavi almayan hashimato tiroit' li subklinik hipotroidili hasta ile 48 sağlıklı gönüllü kontrol grubu karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda subklinik hipotroidi' li hastalarda tiyol/disülfid dengesi disülfid oluşumuna kaymış ve tiroid otoantikörleri tiyol oksidasyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir (65).

Güney ve arkadaşları multipl myelom hastalarında serum tiyol/disülfid homeostazını araştırmışlar. Multipl myelom'lu 50 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 50 sağlıklı kontrol hastası çalışmaya alınmış. Çalışma sonucunda multipl myelom'lu hastalarda disülfid, toplam ve native tiyol değerlerinin kontrol grubuna oranla azaldığı fakat anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüş. Multipl myelomlu hastalarda tiyol/disülfid dengesi korunmuş olarak saptanmış (66).

Gümüşayla ve arkadaşları Alzheimer hastalarında dinamik tiyol/disülfid homeostazını araştırmışlar. Araştırmaya 51 Alzheimer hastası ve 46 sağlıklı gönüllü alınmış. Çalışmada hasta grubunda ortalama native tiyol ve toplam tiyol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış. Buna ek olarak hasta grubunda disülfid oranı sağlıklı bireylere kıyasla önemli derecede düşük bulunmuş. ayrıca alt grup analizinde toplam/native tiyol ve disülfid düzeylerinin mini zihinsel durum muayene puanı veya hastalığın süresi ile ilişkisi bulunamamış (67).

Kara ve arkadaşları çocuklarda akut tonsillofarenjit' de tiyol/disülfid homeostazının değişimini araştırmışlar. Araştırmaya 73'ü viral, 21'i bakteriyal olmak üzere 94 akut tonsillofarenjitli çocuk hasta ve 88 sağlıklı kontrol grubu çocuk alınmış. Çalışma sonucunda viral ve bakteriyal tonsillofarenjit hastalarının sağlıklı çocuklara göre toplam ve native tiyol düzeyleri daha düşük saptanmış. Disülfid düzeyleri viral tonsillofarenjit hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuş ve anlamlı fark saptanmış. Sonuç olarak tiyol/disülfid homeostazının akut tonsillofarenjit hastalarında değiştiği ve bu değişimin viral tonsillofarenjit hastalarında bakteriyal tonsillofarenjit hastalarına oranla daha belirgin olduğu görülmüş (68).

Yücel ve arkadaşları Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) olan gebelerde tiyol/disülfid homeostazını araştırmışlar. Araştırmaya gebeliğin 11-13.haftaları arasında FMF tanısı alan toplam 31 gebe ile aynı gebelik haftasındaki 51 sağlıklı gebe kontrol grubu karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda FMF' li gebe kadınların birinci trimestirde native tiyol, toplam tiyol ve disülfid düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptanmış (69).

Ateş ve arkadaşları prediyabetik hastalarda tiyol/disülfid homeostazını araştırmışlar. Araştırmaya 18 yaşından büyük prediyabet tanısı alan ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 125 hasta ile 125 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Araştırma sonucunda kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda native tiyol ve toplam tiyol düzeyleri düşük, disülfid düzeyleri daha yüksek saptanmış. Disülfid düzeyleri ile açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin(HbA1c) arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş. Öte yandan, native tiyol düzeyleri ile açlık kan şekeri düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış (70).

Özler ve arkadaşları preeklampsili hastalarda serum tiyol/disülfid homeostazını araştırmışlar. Araştırmaya 43 preeklampsili gebe ve 43 sağlıklı gebe dahil edilmiş. çalışma sonucunda preeklampsili' li hastalarda serum toplam ve native tiyol düzeyleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmış (71).

Tufan ve arkadaşları Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) hastalarında dinamik tiyol/disülfid homeostazını retrospektif kontrollü bir çalışmada araştırmışlar. Çalışma sonucunda KKKA hastalarında disülfid/native tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranları artmış olarak saptanmış. Total antioksidan statusunda azalma ve toplam oksidan statusunda artış görülmüş. Total antioksidan statusu değerlerinin hem native hem de toplam tiyol düzeyleri ile pozitif korelasyon, total oksidan statusu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış. Tiyol/disülfid homeostazının, Kırım Kongo Kanamalı Ateş hastalarında oksidatif tarafa kayarak toplam oksidan statusunda artışa neden olduğu belirlenmiş (72).

Yazıcı ve arkadaşlarının 20 yeni tanı ve 20 oral antidiyabetik kullanan toplam 40 hasta ile yaptığı bir çalışmada; tip II DM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artan oksidatif stresin bir göstergesi olarak plazma tiyol düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar tip II DM'li hastalarda oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğu görüşünü savunan literatür verilerini desteklemektedir (73). Ateş ve arkadaşlarının 150 prediyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, prediyabetli hastalarda native

tiyol, total tiyol ve native tiyol/total tiyol oranı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (74).

Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ve tiyol-disülfid dengesi incelenmiş ve hasta grubunda kontrol grubuna göre tiyol düzeyi düşük, disülfid düzeyi ise yüksek saptanmıştır. Oksidatif stres düzeyinin artışına işaret eden bu durum İBH'daki aktif inflamasyonun SOR düzeylerini artırması ile ilişkilendirilmiştir (75).

Kundi ve arkadaşlarının 300'ü AMI (akut myokard infarktüsü) ve 150'si sağlıklı olmak üzere toplamda 400 birey ile yaptıkları çalışmada native ve total tiyol değerlerinin hasta popülasyonunda sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ancak disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve AMI da tiyol-disülfid dengesinin disülfid yönünde kaydığı saptanmıştır (76).

Ateş ve arkadaşları'nın bir diğer çalışmasında 45 primer hipertansiyonlu hasta ve 45 sağlıklı bireyi karşılaştırmış ve native tiyol, total tiyol düzeyleri ile native tiyol/total tiyol oranının hasta grubunda daha düşük olduğunu saptamıştır. (77)

Bektaş ve arkadaşları ise akut iskemik inmede tiyol parametrelerini araştırmış ve infarkt alanı genişledikçe tiyol seviyelerinin azaldığını tespit etmiştir. (78)

Erel ve Neşelioğlu göstermiş ki plazma disülfid seviyeleri diyabet, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda yüksek saptanırken; multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri ve renal kanser gibi proliferatif hastalıklarda ise düşük seviyelerdedir. (79)

Bu çalışmada romatoid artrit'li hastaların DAS-28'e göre hastalık aktiviteleri ile tiyol/disülfid değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Romatoid Artrit'li Hastaların DAS-28'e göre hastalık aktiviteleri ile tiyoldisülfid değerlerinin karşılaştırılmasında 4 grup arasında anlamlı fark edilememiştir.

Stamp ve arkadaşları myeloperoksidaz (MPO) düzeylerinin Romatoid Artrit' li hastaların hastalık aktivitesine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla çalışma yapmışlar. Yapılan çalışma sonucunda MPO düzeyi ile Romatoid Artrit' li hastalarda hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamış (80).

Heliövaara ve arkadaşları serum antioksidan düzeyleri ile Romatoid artrit gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemişler. Yapılan çalışmada antioksidan düzeyleri aç-

sından a-tokoferol, beta karoten ve selenyum düzeyleri kullanılmış. Sonuç olarak düşük a-tokoferol, beta karoten ve selenyum düzeyleri ile Romatoid Artrit gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (81).

Vasanthi ve arkadaşları Romatoid Artritli hastalarda oksidatif stres durumunu araştıran vaka-kontrol bazlı çalışma dizayn etmiş. Çalışmada periferik kanda toplam nitrik oksit (NO) , E vitamini, Malondialdehid(MDO), eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) düzeyleri ölçülmüş. MDA düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak artarken, E vitamini düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak azalmış olarak saptanmış. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla toplam NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiş. Hasta grubunda ESR düzeylerinde artışın son derece anlamlı olduğu görülmüş. Ayrıca bu çalışmada das28 düzeyleri ile hastalık aktivitesi belirlenmiş ve hastalık aktivitelerine göre alt grup analizi yapılmış. Buna göre aktif hastalık grubunda inaktif hastalığa kıyasla E vitamini düzeylerinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiş. Yine aktif hastalık grubunda inaktif hastalığa kıyasla toplam NO ve MDA düzeyleri anlamlı bir şekilde artmış olarak saptanmış. Sonuç olarak das28 düzeyleri ile toplam NO, MDA düzeyi pozitif korelasyon, vitamin E düzeyi ise negatif korelasyon göstermiş. (82)

Mulherin ve arkadaşları Romatoid Artritli hastalarda eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi(EGR) ve riboflavin düzeyi' nin hastalık aktivitesi ile olan ilişkilerini incelemiş. Aktif RA' lı hastalarda inaktif Romatoid Artrit' li hastalara ve sağlıklı gruba oranla anlamlı olarak riboflavin eksikliği saptanmış. EGR, Romatoid Artrit' li hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuş. Sonuç olarak riboflavin eksikliği artmış hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiş ve Romatoid Artritli hastalarda bozulmuş EGR aktivitesi saptanmış (83)

Veselinoviç ve arkadaşları Romatoid Artrit' li hastalarda oksidatif stresin hastalık aktivitesi ile ilişkisini incelemiş. Bu çalışmada oksidatif stres parametreleri olarak Lipid peroksidasyon-tiobarbitürik asit reaktif maddeler indeksi(TBARS), hidrojen peroksit(H_2O_2) , süperoksit anyonu(O_2^-), süper oksid dismutaz aktivitesi(SOD), katalaz aktivitesi(CAT), nitrik oksid(NO) ve eritrositlerdeki glutatyon düzeylerine bakılmış. Araştırılan parametreler içinde hasta ve kontrol grubu arasında farklılık gösteren parametreler O_2^- , H_2O_2 , TBARS ve SOD olarak saptanmıştır. Romatoid Artrit' li hastalarda kontrol grubuna oranla SOD ve O_2^- düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmış. Ayırı-

ca hem TBARS hem de H_2O_2 seviyeleri anlamlı olarak Romatoid Artrit'li hastalarda kontrol grubuna oranla artmış olarak saptanmış. Romatoid Artrit grubu ve kontrol grubu arasında NO, CAT ve eritrosit glutatyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış (84).

Çalışmamızda anti-Ccp(+) ve anti-ccp(-) Romatoid Artrit'li hastaların tiyol/disülfid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Levent Ediz ve arkadaşları; Romatoid Artrit'li hastalarda anti-CCP antikorları ile oksidan antioksidan aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Yapılan çalışmada antioksidan aktivite olarak katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSHPX), oksidatif aktivite olarak malondialdehid (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) seviyelerine bakılmış. Sonuç olarak anti-ccp(+) ve anti-ccp(-) hastalar arasında ortalama tam kan ve serum oksidatif, antioksidatif aktivite açısından anlamlı fark bulunamamış (85).

Çalışmamızda Romatoid Artritli hastalarda oksidatif stres ile sigara kullanımı arasında ilişki açısından araştırma yapılmamıştır. Compen ve arkadaşları; Romatoid Artrit'li hastalarda oksidatif stres ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemişler. Çalışma sonucunda sigara kullanımı ile oksidatif stres arasında anlamlı etkileşim saptanmış ve bu etkileşimin RA riskini anlamlı derecede artırdığı görülmüş (86).

Romatoid artrit dışında SLE'li hastalarda da oksidan antioksidan denge araştırılmış. Erten ve arkadaşlarının SLE'li hastalarda oksidan antioksidan homeostazını araştırmak için yapılan bir çalışmada SLE hastalarında antioksidan statüsünün anlamlı olarak bozulduğu saptanmış. Ancak klinik olarak aktif ve pasif SLE'li hastalar arasında anlamlı fark izlenmemiş (87).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde tiyollerin bazı hastalıkların gelişimi, seyri ve prognozu üzerindeki etkileri araştırılmakta olan bir konudur. Çalışmamız Romatoid Artrit ve tiyol bileşikleri ile ilişkisini Erel ve Neşelioğlu'nun metoduna göre inceleyen ilk çalışmadır. Sonuçta Romatoid Artritli hastalarda tiyol disülfid düzeyinin artış gösterdiği ve oksidatif stres düzeyinin artış gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada RA' lı hastalarda oksidan markerların kontrol grubuna göre farklı tespit edildiği göz önüne alındığında antioksidan tedavinin RA' da kullanımı açısından daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lee Goldman MD (Author), Schafer A.I. MD, Goldman-Cecil Medicine, 25th Edition, Ch
2. Tamer L, Polat G, Eskandari G., Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. Mersin Üniv Tıp Fak Derg (2000)
3. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. Biochem Pharmacol 28 (2006)
4. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. Molecules (2010)
5. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med (2011)
6. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med (2011)
7. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. Indian J Biochem Biophys (2010)
8. Çalgüner, M., Yasavul, Ü., Romatoid Artrit. _n: (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Prestij Basımevi, Ankara (2003)
9. Hellmann, Db., Stone, Jh., Tierney, Lm., Mcphee, Sj., Papadakis, Ma. (eds), (2005). Rheumatoid Arthritis. Current Medical Diagnosis & Treatment, McGraw-Hill, New York, (2005)
10. Ayden Z, A. Endur, F. Gürer, G. Erken romatoid artrit. Romatizma (2005)

11. Lipsky, Pe. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, (2005)
12. Konice M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tuzun F. Eryavuz M. Akarırmak U (eds). Hareket Sistemi Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi. (İstanbul,1997)
13. Oncel S, Peker O, Goğuş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular. Goksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, (2002)
14. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, (2000)
15. Hajeer AH, Dababneh A, Makki RF, Thomson W, Poulton K, Gay MA, Garcia Porrua C, Matthey DL, Ollier WE. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. Tissue Antigens (2000)
16. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gokce-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Guneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, (2000)
17. Oğuz H. Romatizmal Ağrılar Atlas Tıp Kitabevi. Konya, (1992)
18. Ertenli İ (ed). Prospect Tıp Dergisi. Guneş Kitabevi Ltd. Şti. (2003)
19. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, (2003)
20. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders (2001)

21. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis.II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gama-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* (1987)
22. Budh M, Emery P. The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* (2002)
23. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (1993)
24. Oliver J. Sommer, Andrea Kladosek, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *RadioGraphics* (2005)
25. Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp:53-114, (1998)
26. Emery P, Symmons DPM. What is early Rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheumatol* (1997)
27. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, Aj. Rheumatoid Arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), (2010)
28. Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B.Saunders (2001)
29. Blackburn, Wd., Chatham, Ww. Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins; (1997)

30. Hochberg, M.C., Silman, A.J., Smolen, J.S. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition. (2003)
31. Voulgaris, P., Kolios, G., Papadopoulos, G., Katsaraki, A., Seferiadis, K., Drosos, A.A. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin Immunol (1999)
32. Niewold, B., Harrison, M.J., Paget, S.A. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. T. QJM (2007)
33. Meyer, O., Labarre, C., Dougados, M. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis ; (2003)
34. Vincent, C., Nogueira, L., Clavel, C., Sebbag, M., Serre, G. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. Autoimmunity; (2005)
35. Martinus, A.V.B., Erik, V.R., Frank, H.V.D., Walther, V.J.V. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis (2002)
36. Emery, P. Treatment of rheumatoid arthritis. BMJ, (2006)
37. McQueen, F.M., Ostergaard, M. Established rheumatoid arthritis. new imaging modalities. Best Pract Res Clin Rheumatol; (2007)
38. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Update. Arthritis Rheum (2002)
39. Lipsky, P. Rheumatoid arthritis. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. (2004)

40. Lım, K., Kırwan, JR. Do corticosteroids have a diseasemodifying role in rheumatoid arthritis? Therapy of systemic rheumatic disorders. New York: Marcel Dekker: . (1998)
41. Kaya, Sabriye. "Kolorektal kanserli olgularda oksidatif stresin araştırılması." (2010)
42. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. Kidney Int (2000)
43. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma BL and Roush GC. The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. Mutat Res (1995)
44. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya (1995)
45. Weiss JF. Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. Environ Health Perspect (1997)
46. Prokai L, Yan LJ, Vera-Serrano JL, et al. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. J Mass Spectrom (2007)
47. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta (2003)
48. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. Kidney Int. (2000)
49. Soszynski M, Bartosz G. Decrease in accessible thiols as an index of oxidative damage to membrane proteins. Free Radic Bio Med (1997)
50. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? The Lancet (1994)

51. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin.Nutr* (2000)
52. Winterbourn C C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* (2008)
53. Sorg O. Oxidative stres: a theoretical model or biological reality?. *C.R.Biologies*, (2004)
54. Rao RS, Moller IM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics* (2011)
55. Yıldırım Sözmen E. Yaşlanma biyokimyası. Onat T, Emerk K, Yıldırım Sözmen E. (Editörler). İnsan biyokimyası'nda. Ankara: Palme Yayıncılık; (2002)
56. Halliwell B, and Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Newyork: Oxford University Press Inc (2007)
57. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* (2006)
58. Tamer L, Polat G, Eskandari G., Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. *Mersin Üniv Tıp Fak Derg* (2000)
59. Clarkson P.M,Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health?. *Am J Clin Nutr*, (2000)
60. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Brit J of Hos Med* (1990)
61. Pasaoglu H, Muhtaroglu S, Günes M, Utaş C. The role of oxidative state of glutathione and glutathione related enzymes in anemia of hemodialysis patients. *Clin Biochem* (1996)
62. Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* (2013)

63. Ozcan Erel, Salim Neselioglu: A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Yildirim Beyazit University, Ankara, Turkey
64. Hu ML, Locie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against
65. Ihsan Ates, Mustafa Altay, Fatma Meric Yilmaz, Canan Topcuoglu, Salim Neselioglu, Ozcan Erel & Nisbet Yilmaz, Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism, *Endocrine Research* (2016)
66. Guney, I'lyas Ferit Kanat, Afra Alkan, Murat Alisik, Sema Akinci, Kamile Silay, Salim Neselioglu, Imdat Dilek & Ozcan Erel : Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method, *Redox Report*, (2016)
67. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatrica* (2016)
68. Soner Sertan Kara, Ozcan Erel, Tugba Bedir Demirdag, Burcu Ceylan Cura Yayla, Belgin Gulhan, Salim Neselioglu, Meltem Polat, Gokhan Kalkan, Anil Tapisiz & Hasan Tezer : Alteration of thiol-disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis, *Redox Report*, (2016)
69. Aykan Yucel, Cem Yasar Sanhal, Korkut Daglar, Ozgur Kara, Dilek Uygur & Ozcan Erel : Thiol/disulphide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever, *Redox Report*, (2016)
70. Ihsan Ates, Mustafa Kaplan, Bayram Inan, Murat Alisik, Ozcan Erel, Nisbet Yilmaz, Serdar Guler, How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?, *Diabetes research and clinical practice* (2015)

71. Sibel Ozler, Ozcan Erel, Efser Oztas, Ali Ozgur Ersoy, Merve Ergin, Ayhan Suncak, Salim Neselioglu, Dilek Uygur & Nuri Danisman: Serum Thiol/Disulphide Homeostasis in Preeclampsia, Hypertension in Pregnancy,(2015)
72. Zeliha Kocak Tufan, Imran Hasanoglu, Servet Kolgelier, Murat Alisik,Merve Ergin, Gul Ruhsar Yilmaz, Mehmet A. Tasyaran, Ozcan Erel & Rahmet Guner: A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever, Redox Report (2016)
73. Erol YAZICI, Hatice PAŞAOĞLU, Doğan YÜCEL, Nermin Çelebi, Fatih BAKIR, Mesut ÖZKAYA Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Plazma Total Tiyo ve Eritrosit Redükte Glutasyon Düzeyleri T Klin Tıp Bilimleri (2002)
74. Ates, Ihsan, et al. "How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?." Diabetes research and clinical practice 110.2 (2015)
75. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F, Kayaçetin E The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis, Int J Colorectal Dis
76. Kundi, H., Ates, I., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Neselioglu, S., ... & Ornek, E. (2015). A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. The American journal of emergency medicine
77. Ates, Ihsan, et al. "Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension." Journal of the American Society of Hypertension (2015).
78. Bektas Hesna, et al. "Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients." Acta Neurologica Belgica (2016)
79. Ozcan Erel, Salim Neselioglu:A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Yildirim Beyazit University, Ankara, Turkey

80. Lisa K. Stamp, Irada Khalilova, Joanna M. Tarr, Revathy Senthilmohan, Rufus Turner, Richard C. Haigh, Paul G. Winyard³ and Anthony J. Kettle; Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis Article in *Rheumatology* (Oxford, England) · July (2012)
81. M Heliovaara, P Knekt, K Aho, R-K Aaran, G Alftan, A Aromaa; Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases* (1994)
82. Pallinti VASANTHI, Ganesan NALINI and G. RAJASEKHAR; Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis, *International Journal of Rheumatic Diseases* (2009)
83. Diarmuid M Mulherin, David I Thurnham, R Deva Situnayake; Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases* (1996)
84. Mirjana Veselinovic • Nevena Barudzic • Milena Vuletic • Vladimir Zivkovic • Aleksandra Tomic-Lucic • Dragan Djuric • Vladimir Jakovljevic; Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity, *Mol Cell Biochem* (2014)
85. Levent Ediz, Ozcan Hiz, Halil Ozkol, Elif Gulcu, Murat Toprak, Mehmet Fethi Ceylan; Relationship between Anti-CCP Antibodies and Oxidant and Anti-Oxidant Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis, *International Journal of Medical Sciences* (2011)
86. Victoria Navarro-Compán, Enrique Melguizo-Madrid, Blanca Hernández-Cruz, Koldo Santos-Rey, Christian Leyva-Prado, Carmen González-Martín, Federico Navarro-Sarabia and Concepción González-Rodríguez; Interaction between oxidative stress and smoking is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis: a case-control study, *Rheumatology* (2013)

87. Turgay M., Durak İ., Erten Ş., Ertuğrul E., Devrim E., Avcı A., Turgay F. Oxidative stress and antioxidant parametersin a Turkish group of patient with active and inactive systemic lupus eritematozus. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10, p:101-106





8. ÖZGEÇMİŞ

Yunus Halil Polat 1988 yılında Konya’da doğdu. İlk öğrenimini Mareşal Mustafa Kemal İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimini Konya Meram Fen Lisesi’nde tamamladı. 2005 yılında girdiği Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2012 yılında mezun oldu. 2012 yılından beri ise Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistan doktor olarak görev yapmaktadır.

