



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞENUR FELEKOĞLU AYDENİZ

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF.DR.KEMAL NAS

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

AYŞENUR FELEKOĞLU AYDENİZ

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF.DR.KEMAL NAS

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Tez Sahibi : Ayşenur Felekoğlu Aydeniz
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Romatoid Artrit Hastalarında İnflamatuvar
Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09/02/2022 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası: E71522473-050.01.04-102094-12'dir.

Tarih: / /

Ayşenur FELEKOĞLU AYDENİZ

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanı hocam Prof. Dr. Kemal NAS' a, bizlerden desteklerini hiçbir zaman esirgememiş olan hocalarım Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU ve Prof. Dr. Ayhan KAMANLI' ya teşekkürlerimi sunarım. Tez hazırlama ve yazım sürecimin her aşamasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşirelerine ve personeline desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan ve bu süreçte fedakarlıklarıyla bana destek olan canım annem, sevgili eşim ve biricik oğluma teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Ayşenur FELEKOĞLU AYDENİZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.2.1. Genetik faktörler	2
2.1.2.2. Çevresel risk faktörleri.....	3
2.1.2.2.1. Sigara.....	3
2.1.2.2.2. Enfeksiyonlar	3
2.1.2.3. Cinsiyet	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Klinik bulgular.....	5
2.1.4.1. Eklem tutulumları	5
2.1.4.1.1. El ve el bileği	5
2.1.4.1.2. Dirsek	6
2.1.4.1.3. Omuz.....	6

2.1.4.1.4. Ayak ve ayak bileği.....	6
2.1.4.1.5. Diz ve kalça.....	6
2.1.4.1.6. Aksiyal sistem.....	6
2.1.4.2. Eklem dışı tutulum	7
2.1.4.2.1. Cilt tutulumu	7
2.1.4.2.2. Göz tutulumu.....	7
2.1.4.2.3. Pulmoner tutulum	7
2.1.4.2.4. Kardiyak tutulum.....	7
2.1.4.2.5. Vasküler tutulum	7
2.1.4.2.6. Hematolojik tutulum	7
2.1.4.2.7. Renal tutulum.....	8
2.1.4.2.8. Nörolojik tutulum	8
2.1.4.2.9. Kemik kaybı	8
2.1.5. Laboratuvar bulguları	9
2.1.5.1. Otoantikörler	9
2.1.5.1.1. Romatoid faktör	9
2.1.5.1.2. Anti-sitrüline peptid antikörleri (ACPA)	9
2.1.5.2. İnflamatuar markerlar.....	10
2.1.5.2.1. C-reaktif protein (CRP)	10
2.1.5.2.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH).....	10
2.1.5.3. Anemi	10
2.1.5.4. Trombositoz.....	10
2.1.5.5. Eozinofili	10
2.1.5.6. Sinovyal sıvı analizi	10
2.1.6. Görüntüleme	10
2.1.7. Tanı ve sınıflandırma kriterleri.....	11

2.1.8. Ayırıcı tanı	12
2.1.9. Tedavi	13
2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi.....	13
2.1.9.2. Farmakolojik tedavi.....	13
2.1.9.2.1. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID)	13
2.1.9.2.2. Kortikosteroidler.....	14
2.1.9.2.3. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease modifying anti rheumatic drugs - DMARDs)	14
2.1.9.2.3.1. Sentetik DMARD'lar	14
2.1.9.2.3.1.1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (ksDMARDs)	14
2.1.9.2.3.1.2. Hedefe yönelik tsDMARD'lar	15
2.1.9.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar	15
2.1.9.2.3.2.1. Anti-TNF'ler	15
2.1.9.2.3.2.2. TNF dışı biyolojik DMARD'lar.....	16
2.2. Romatoid Artritte Kemik Yıkım Mekanizması	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	27
6. KAYNAKLAR	33
7. EKLER.....	45
7.1. EK-1: Etik Kurul Onayı.....	45
ÖZGEÇMİŞ	46

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

RDW: Red cell distrubition width (eritrosit dağılım genişliği)

MPV: Mean platelet volüme (ortalama trombosit hacmi)

CRP: C-reaktif protein

DMARD: Disease modifying anti-rheumatismal drug (hastalık modifiye edici ilaç)

VKİ: Vücut kitle indeksi

NLR: nötrofil/lenfosit oranı

PLR: trombosit/lenfosit oranı

LMR: lenfosit/monosit oranı

KMY: kemik mineral yoğunluğu

HLA: human leucocyte antigen (insan lökosit antijeni)

MHC: major histocompatibility complex (majör doku uygunluk kompleksi)

PADI: Peptidil arjinin deaminaz

TLR: Toll like reseptör

RF: Romatoid faktör

ACPA: Anti-sitrüline peptid antikorları

ACR: American college of rheumatology

EULAR: European league against rheumatism

DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

COX-2: Cyclooxygenase-2

MMP: Matriks metalloproteinazları

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

PTH: Paratiroid hormon

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

OPG: Osteoprotegerin

KMK: Karpometakarpal eklem

MKF: Metakarpofalangeal eklem

PİF: Proksimal interfalangeal eklem

DİF: Distal interfalangeal eklem

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

UIP: Usual interstisyel pnömoni

NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

KHA: Kronik hastalık anemisi

DEA: Demir eksikliği anemisi

PMR: Polimiyalja romatika

RS3PE: Remittan seronegatif simetrik sinovit ve ödem

MTX: Metotreksat

HCQ: Hidroksiklorokin

SSZ: Sülfasalazin

LEF: Leflunomid

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

TGF- β : Transforming growth factor-beta

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Osteoklast oluşumunun düzenlenmesi.....	17
Şekil 4.1. Romatoid artrit ve vaka grubunun kemik mineral yoğunluğu değerleri....	22
Şekil 4.2. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	24



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri (Aletaha ve ark.,2010).	11
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, laboratuvar ve kemik mineral yoğunluğu değerleri	21
Tablo 4.2. RA hastaları ve kontrol grubun demografik ve DEXA parametrelerin karşılaştırılması	22
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubun tek ve çok değişkenli modellerle karşılaştırılması	25
Tablo 4.5. bDMARD ve ksDMARD kullanan hastaların demografik,laboratuvar ve KMY değerlerinin karşılaştırılması	25

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmanın amacı romatoid artritli hastalar ve sağlıklı popülasyonun biyokimya ve hemogram parametrelerinden özellikle CRP/albumin oranı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, RDW (Red cell Distribution Width), MPV (Mean Platelet Volume) ve lomber ile femur kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılarak bu değerlerin romatoid artrit ile ilişkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM: Çalışmaya romatoid artrit tanılı 56 kadın ve 14 erkek hasta vaka grubu olarak, herhangi bir romatolojik hastalığı olmayan sağlıklı 47 kadın ve 3 erkek kontrol grubu olarak dahil edildi. Bireylerin demografik özellikleri kaydedildi. Retrospektif olarak taranan dosyalardan CRP/albumin oranı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, RDW, MPV ile kemik mineral yoğunluğu kaydedildi. Romatoid artrit tanısı ile takip edilen hastaların aldıkları medikal tedaviler kaydedildi, 59 hasta sentetik DMARD (disease modifying anti-rheumatismal drug), 11 hasta biyolojik DMARD kullanmaktaydı.

BULGULAR: Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaş, boy, kilo, VKİ (Vücut kitle indeksi) anlamlı ($p < 0.05$) farklılık göstermedi. Her iki grupta kadın cinsiyet ($p = 0,030$) baskındı. Vaka grubunda CRP, CRP/albumin oranı, NLR, PLR kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda albumin, lenfosit, LMR, L1-4 vertebra KMY, Femur total KMY kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda sentetik DMARD kullananlarda nötrofil, NLR, RDW biyolojik DMARD kullananlara göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu.

SONUÇ: İnflamasyon ile seyreden RA hastalığında CRP/albumin oranı, NLR ve PLR hastalık aktivitesinin ve inflamasyon düzeyinin belirlenmesinde etkili bir belirteç olabilir. Romatoid artritte kullanılan medikal tedavilerin son zamanlarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde gündemde olan CRP/albumin oranı, NLR ve PLR üzerindeki etkilerinin çalışıldığı yeterli araştırma literatürde bulunamamıştır. Tedavi gruplarında ele alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: CRP/albumin oranı, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı

ABSTRACT

Evaluation of inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis

AIM: The aim of this study is to compare the biochemistry and hemogram parameters of patients with rheumatoid arthritis and healthy population, especially CRP/albumin ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, RDW (Red cell Distribution Width), MPV (Mean Platelet Volume) and the lumbar and femur bone mineral density to evaluate the relationship between these values and rheumatoid arthritis.

MATERIALS AND METHODS: In the study, 56 female and 14 male patients diagnosed with rheumatoid arthritis were included as a case group, and 47 healthy females and 3 males without any rheumatological disease were included as a control group. The demographic characteristics of the individuals were recorded. CRP/albumin ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, RDW, MPV and bone mineral density were recorded from the retrospectively scanned files. The medical treatments of the patients followed up with the diagnosis of rheumatoid arthritis were recorded, 59 patients were using synthetic DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) and 11 patients were using biological DMARDs.

RESULTS: Age, height, weight, BMI (Body Mass Index) of the patients did not differ significantly ($p < 0.05$) between the case and control groups. Female gender ($p = 0.030$) was dominant in both groups. The CRP, CRP/albumin ratio, NLR, and PLR were significantly higher in the case group than in the control group ($p < 0.05$). Albumin, lymphocyte, LMR, L1-4 vertebra BMD, femur total BMD were significantly ($p < 0.05$) lower in the case group than in the control group. In the case group, neutrophil, NLR and RDW were found to be significantly higher ($p < 0.05$) in those using synthetic DMARDs than those using biological DMARDs.

CONCLUSION: In RA disease progressing with inflammation, CRP/albumin ratio, NLR and PLR can be effective markers in determining disease activity and inflammation level. There are not enough studies in the literature examining the effects of medical treatments used in rheumatoid arthritis on the CRP/albumin, NLR and PLR, which have recently been on the agenda in determining disease activity. There is a need for new studies in which treatment groups are addressed.

Keywords: CRP/albumin ratio, lymphocyte/monocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit erişkin popülasyonda prevalansı % 0,5-%1 arasında değişen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Eklemlerde oluşturduğu yıkıcı hasar sonucu fonksiyon kaybına neden olurken aynı zamanda eşlik eden komorbid hastalıklar ve sistemik tutulumlar nedeni ile artmış morbidite ve mortaliteye yol açarak toplumlara ağır sosyoekonomik yükler getirmektedir (McInnes ve ark., 2011). Erken tanı ve tedavi ile hastalık seyri sırasında gelişebilecek istenmeyen etkiler önlenabilmektedir (De Almeida ve ark., 2010).

Romatoid artrit tanısı için 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri kullanılır. Kesin RA tanısı için en az bir eklemden sinovit varlığı olmalı ve alternatif tanıları dışlanmalı, hastalar dört ana başlıktan 6 ve üstü puan almalıdır. Bu dört ana başlık eklem sayısı ve yeri, serolojik anormallikler, akut faz belirteçlerinin yüksekliği, semptom süresidir (Aletaha ve ark., 2010).

Son yıllarda CRP/albumin oranı bazı kanserlerde inflamasyon seviyesini değerlendirmek ve prognozu ön görebilmek için crohn ve romatoid artrit gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarda hastalık aktivite indeksini belirlemek amacıyla yeni belirteç olarak gündeme gelmiştir. Bazı çalışmalarda inflamasyon ile CRP/albumin oranı pozitif korele bulunmuştur (Ishizuka ve ark., 2016; Yang ve ark., 2018).

Nötrofil, lenfosit ve trombositler inflamasyonun kontrolünde rol sahibidirler ve inflamasyona sekonder değişiklik gösterirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve romatizmal hastalıklar ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (Pourafkari ve ark., 2018; Li ve ark., 2020; Lee ve ark., 2019).

Romatoid artritteki sistemik inflamasyon kemik remodellingini etkileyerek kemik kaybını artırır ve sistemik osteoporoza yol açar. Bu nedenle RA hastalarının klinik takiplerinde kemik mineral yoğunlukları belli periyotlarla kontrol edilerek, osteoporoza ait morbiditelerin önlenmesi hedeflenmelidir (Auréal ve ark., 2020).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit eklem ve eklem çevresi dokularda progresif destrüksiyonla giden kompleks, sistemik bir hastalıktır. Primer tutulum sinovyumda olmakla beraber eklem dışı sistemik tutulumlarda görülebilmektedir (Ergin, 2016). Alevlenme ve remisyon periyodlarıyla seyreder. İnflamasyon kontrol edilemezse ağrıya, progresif eklem hasarına, uzun dönemde ise fonksiyon kaybına ve çoğu hastada yaşam kalitesinin düşmesine sebep olur (Mimori, 2016; Paradowska ve ark., 2016).

2.1.1. Epidemiyoloji

Erişkin popülasyonda prevalansı % 0,5-% 1 arasında değişmektedir (Symmous, 2002). Bu oran toplumlararası farklılık göstermektedir (Kalla ve Tikly, 2003). Hastalık 35-50 yaş aralığında sık görülmesine karşın her yaşta ortaya çıkabilmektedir (Beyazova ve Kutsal, 2016). Çoğu otoimmün hastalıklarla benzer şekilde romatoid artrit prevalansı kadınlarda daha yüksektir (Ergin, 2016; Fresko, 2006).

2.1.2. Etyoloji

Hastalığın başlangıç ve seyrinde genetik risk faktörlerinin yanında immüendisregülasyon, cinsiyet, hormonal değişkenler, enfeksiyonlar ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörlerin beraber rol oynadığı düşünülmektedir (Ergin, 2016; Fresko, 2006).

2.1.2.1. Genetik faktörler

Hastaların birinci derece akrabalarında topluma göre hastalık üç kat daha fazla görülmektedir (Aho ve ark., 1986; Ollier ve ark.,1995). Romatoid artrit gelişiminde genlerin yanında genler arası ilişki ve gen-çevresel faktörler etkileşimi önemli rol oynar. RA patogenezinin sorumlu 100' den fazla riskli gen bölgesi tanımlanmıştır (Okada ve ark., 2014). Bu genler arasında RA gelişimi açısından en önemli genetik yatkınlık HLA-DRB1 gen lokusu içinde yer almaktadır. HLA-DRB1*01 ve HLA-DRB1*04 lokuslarında “ortak epitop” yer almaktadır. Hastalıkla ilişkili bu allellerin özelliği klasII molekül zincirinin 3. hipervariabl bölgesindeki 70-74. aminoasitlerin dizilişindeki farklılıktır (Gregersen ve ark., 1987). Romatoid artrit patogenezinde non-MHC genetik bağlantılar da tanımlanmıştır. RA-ilişkili MHC olmayan genler PTPN22

ve PADI (Peptidil arjinin deaminaz)' dir (Begovich ve ark., 2004; Suzuki ve ark., 2003; Rytke ve ark., 2005). Interlökin-6 reseptöründeki polimorfizmlerde RA ile ilişkili bulunmuştur (Ferreira ve ark., 2013). Bunlara ek olarak romatoid artrit ile ilişkili diğer gen loküsleri TNF AIP3, STAT-4 ve TRAF-1-C5' tir. İnsan genomu araştırmaları neticesinde günümüzde RA ile bağlantılı yaklaşık olarak 60 gen loküsü olduğu tespit edilmiştir (Marques ve ark., 2009).

2.1.2.2. Çevresel risk faktörleri

2.1.2.2.1. Sigara

HLA-DR4 pozitif RA' lı hastalarda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Sigara ve HLA-DRB1 alellerinin sinerjik etki ile ACPA pozitifliğini artırdığı gösterilmiştir (Klareskog ve ark., 2006). Pulmoner ve diğer bariyer dokuların çevresel strese maruz kalmasıyla peptidil arjinin deaminaz-4(PADI-4) enzimi aracılığıyla posttranslasyonel modifikasyonların kolaylaştığı ve mukozal proteinlerin sitrülizasyonunun arttığı tespit edilmiştir (Lundström ve ark., 2009).

2.1.2.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, moleküler benzerlik yoluyla self-tolerans kaybını ve otoimmüniteyi tetikleyerek RA gelişimine neden olabilir. Enfeksiyon sürecinde immün kompleks oluşumu ve immünglobulin (Ig)'in Fc parçasına karşı RF otoantikor oluşumu gerçekleşebilir (Ospelt C et al. 2008). Viral ve bakteriyel ajanlar ile ürünleri (ısı-şok proteinleri) RA patogenezinde ilişkilendirilmiştir (England ve Mikuls, 2020). Bağırsak disbiyozisi vücutta kronik inflamatuvar yanıt oluşturarak otoimmün hastalıkların patogenezinde katkıda bulunmaktadır (Bodkhe ve ark., 2019). RA' nın preklinik fazında hastaların gastrointestinal traktlarındaki floralarında *prevotella spc** suşunun baskın olduğu gösterilmiştir (Scher ve ark., 2013).

2.1.2.3. Cinsiyet

Kadınlarda RA görülme sıklığı erkeklere göre 2-3 kat fazladır bunun nedeni östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etkileridir. Östrojenin T supresör hücreleri üzerinde inhibisyon, T helper hücreleri üzerinde aktive edici etkisi vardır (Ahmed ve ark., 1984). Sinoviyum hücrelerinde ve T bellek hücrelerinde östrojen reseptörleri mevcut olup reseptöre ait polimorfizm hastalık ilişkilidir (Takagi ve ark., 2000). Doğum yapmamış olmak RA riskini artırır. Gebeliğin son trimesterinde hastalık

remisyona girerken, doğumu takiben alevlenme görülebilir. Emzirme döneminin uzun olması RA riskini azaltabilir (Karlson ve ark., 2004). Kadın RA hastaları ile kıyaslandığında erkeklerde hastalık daha geç başlangıçlıdır, daha yüksek RF ve ACPA pozitifliği vardır (Jawaheer ve ark., 2006).

2.1.3. Patogenez

RA hastalığı, preklinik dönemden başlayarak eklem destrüksiyonuna kadar ilerleyen çok basamaklı bir süreçtir. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler bir araya gelerek sitrülüne olmuş self proteinleri arttırmakta ve bunlara karşı self toleransın kaybı otoimmüniteyi tetiklemektedir. RA doğal immünitenin aktivasyonu ile başlar, antijen sunan hücreler sitriline ve karboksile proteinleri T hücrelerine sunar, T hücreleri B hücrelerini aktive eder ve hücrelerin sinoviyuma göçüyle kompleks bir immün yanıt oluşur. CD4⁺ T helper (Th) hücreleri tarafından edinsel immün yanıt yönetilir (McInnes ve ark., 2011). Periferde Th aktifleşmesi için; üzerinde klass II MHC molekülü olan antijen sunan hücre (APC) tarafından sunulan spesifik antijeni tanınması gerekir. Th aktivasyonu için ikinci ko-stimülasyon sinyali de ihtiyaç vardır. Bu sinyal APC hücre üzerinde eksprese edilen bir ligand ya da APC sitokini olabilir. APC tarafından eksprese edilen CD80 ve CD86 ile naif Th tarafından eksprese edilen CD28'in etkileşmesi ve T hücre reseptörü (TCR) tarafından antijenin tanınması ile gerçekleşen kombinasyon sonucu; Th için temel büyüme faktörü olan IL-2 reseptör ekspresyonu ve IL-2 üretimi stimüle olur. Ek sitokin sinyalleriyle Th hücreleri Th1 , Th2 ya da Th 17'ye farklılaşır. RA sinoviyumunda Th1 ve Th17 baskındır , Th2 ve Treg hücrelerin fonksiyonları yetersiz kalmaktadır. Efektör ve regülatuar lenfositlerin dengesizliğiyle ortaya çıkan abartılı immün yanıt RA 'nın patogenezi oluşturur (Gizinski ve ark., 2014). T hücre alt gruplarından Th17 farklılaşması IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) organizasyonu ile başlayıp tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IL-1'in katılmasıyla artar. Th17 hücrelerinin; inflammatuar kaskadın başlatılması ve devam ettirilmesinde önemli rol sahibidir. Th17 tarafından IL17 sekrete edilir. IL-17 monosit, makrofaj, fibroblast, kondrosit ve osteoklastlar üzerinde etkilidir. Ayrıca IL-17; IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflammatuar sitokinler, farklı kemokinler, prostoglandin E2(PGE2) , siklooksijenaz 2(COX2) ve matriks metalloproteinaz (MMP) gibi moleküllerin yapımını sağlayarak eklem hasarına neden olur. IL-17 kondrosit ve osteoblastlardaki RANK ligandını (NF-KB

reseptör aktivite eder. Destruktif kemik hasarına katkıda bulunur (Angelotti ve ark., 2017). B lenfositler özellikle sitriline self proteinlere karşı otoantikor üretiminden sorumlu hücrelerdir. RF, spesifik T hücrelerinin B hücrelerini uyarmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sinoviyal membranda, makrofajlar, mast hücreleri ve natural killer hücrelerini içeren, doğal immün sistemin çeşitli efektör hücreleri bulunmaktadır, nötrofiller genellikle sinoviyal sıvıda bulunur. RA'da sinoviyumdaki kronik inflamasyon dokudaki yerleşik hücrelerle edinsel immünitinin güçlü etkileşimiyle gerçekleşir (Cornish ve ark., 2009). Makrofajlar sinovitin merkezinde bulunan efektör hücrelerdir ve sitokin sekresyonu (TNF- α ve IL-1, 6, 12, 15, 18 ve 23), reaktif oksijen ürünleri, nitrojen ürünleri salarak ; prostanoid ve matriks degrade edici enzimler üreterek ; fagositozla ve antijen sunumu yaparak inflamasyona katkıda bulunurlar (Schrijver ve ark.,2000). Nötrofiller prostaglandin, proteaz ve reaktif oksijen ürünleri üreterek sinovite katkıda bulunurlar. Mast hücreleri de yüksek miktarda vazoaktif amin, sitokin, kemokin ve proteaz sentezleyerek inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunurlar (Angelotti ve ark., 2017).

2.1.4. Klinik bulgular

RA klinik özellikleri ve seyri açısından heterojen bir hastalıktır. Genellikle yavaş bir başlangıç gösterir. Ağrı, vücutta katılık hissi ve periferik eklemlerdeki şişlik en baskın semptomlardır . Hastalık değişken seyirlidir. Sınırlı artrit yapabildiği gibi şiddetli morbite ve mortaliteye neden olan ilerleyici multisistemik tutulumlarda seyredebilmektedir (Lee ve ark., 2001; Wolfe,1996).

2.1.4.1. Eklem tutulumları

Eklemlerde inflamasyonun 3 kardinal bulgusu vardır (şişlik, hassasiyet, ısı artışı) Şişlik intraartiküler yada periartiküler olabilir. İnflame eklem ağrılıdır ve hareketleri tutuktur. Eklem çevresinde tenosinovit ve bursit olabilir. Çevre kaslarda atrofi, zayıflık ve tendon relaksasyonu meydana gelir. Kas zaafiyetine bağlı olarak agonist-antagonist kas dengesinin bozulması ve ligament yapılarının gevşemesi eklem stabilizasyonunu bozarak eklemlerde subluksasyonlar gelişebilir (Ergin, 2016).

2.1.4.1.1. El ve el bileği

RA 'da ilk tutulan eklemler sıklıkla el eklemleridir (Hastings ve ark., 1975). Romatoid elde MKF ve PİF eklemleri hemen her zaman tutulur, yumuşak dokuda şişlik şeklinde

kendini gösterir. Yerleşmiş RA'nın el bulguları arasında kuğu boynu deformitesi, Boutonnière deformitesi, ulnar kayma ile MKF subluksasyonu gibi deformiteler yer alır. MKF eklemlerde iki tipik deformite, volar subluksasyon ve ulnar deviasyondur. (Ergin, 2016).

2.1.4.1.2. Dirsek

Dirsekte ekstansiyon kısıtlanması en erken bulgudur. Olekranon ile radius başı arasında effüzyon olabildiğinden ve romatoid nodüller dirsekte sık görüldüğünden muayene sırasında dikkatle incelenmelidir (Tilstra ve ark., 2015).

2.1.4.1.3. Omuz

Omuz eklemleri daha çok hastalığın geç döneminde tutulmaktadır. Omuz tutulumu ile tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı oluşabilir (Lehtinen ve ark., 2001).

2.1.4.1.4. Ayak ve ayak bileği

Ayak bileği, orta ayak ve metatarsofalangeal eklem tutulumu olmaksızın tek başına etkilenmez. Orta ayak eklemlerinde oluşan progresif hasar, ayak bileği ve orta ayakta pronasyona, transvers arkın kaybına sebep olur. Tendon tutulumu veya rüptürü sonucu subtalar subluksasyon meydana gelir ve talus eversiyona ve laterale migre olur. (Wasserman ve ark., 2011).

2.1.4.1.5. Diz ve kalça

Dizde efüzyon gelişir ve fleksiyon kısıtlılığı görülür. Diz eklemının posterior kompartmanının distansiyonu sonucu popliteal alanda gergin bir Baker kisti oluşabilir. Bu kistin rüptürü ile şişlik, ısı artışı ve ağrı oluşarak derin venöz tromboz ile karışabilir (Gerber ve ark., 1974). Ani başlayan kalça ağrısı, uzun süreli kortikosteroid kullanımı olan hastalarda avasküler nekroz gelişmesi veya kalça fraktürü sebebi ile olabilir (Grassi ve ark., 1998).

2.1.4.1.6. Aksiyal sistem

RA'da en kritik tutulum, atlantoaksiyel eklem tutulumudur. Transvers ligaman tenosinoviti odontoid çıkıntının arkasından geçen servikal spinal kordun alanını daraltır. Bu da transvers ligaman laksitesine ve odontoid çıkıntının erozyonuna sebep olur. Bu durumda boyun fleksiyona getirildiğinde C1 vertebra öne doğru kayar

(atlantoaksiyel subluksasyon) ve spinal kanalın alanını daraltarak servikal spinal kordu baskıya uğrattır (Joaquim ve ark., 2014).

2.1.4.2. Eklem dışı tutulum

Ekstraartiküler tutulum hastalık şiddetini gösterir, artmış morbidite ve erken mortalite ile alakalıdır (Nikolaus ve ark., 2013).

2.1.4.2.1. Cilt tutulumu

Romatoid nodül RA'da en sık görülen cilt bulgusudur (Sayah ve ark., 2005). Seropozitif olan hastalarda daha sık görülür. Romatoid nodüller santral fibrinoid nekroz etrafında fibroblast birikiminden oluşur ve histolojik olarak tanımlanmaları RA yönünden patognomoniktir (Wisnieski ve ark., 1981).

2.1.4.2.2. Göz tutulumu

Keratokonjonktivitis sikka RA'da en sık görülen oküler tutulumdur (% 10-35 arasında). Episklerit ve sklerit RA hastalarının % 1' inden azında görülür, vaskülit ve diğer ekstraartiküler bulgularla, eklem tutulumunun şiddeti ve süresi ile koreledir (McGavin ve ark., 1976).

2.1.4.2.3. Pulmoner tutulum

İnterstisyel akciğer hastalığı RA'da yaygın olarak görülen bir akciğer bulgusudur. RA ilişkili İAH'de sıklıkla usual interstisyel pnömoni (UİP) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paternleri görülür (Marcucci ve ark., 2018).

2.1.4.2.4. Kardiyak tutulum

Ağır ekstraartiküler tutulumların varlığı ve akut faz reaktanlarının yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Perikardit, RA'da en sık görülen kalp tutulumudur (Matteson ve ark., 2012).

2.1.4.2.5. Vasküler tutulum

Romatoid vaskülit, genellikle küçük-orta damar tutulumuyla giden nekrotizan vaskülit tablosudur (Crowson ve ark., 2013).

2.1.4.2.6. Hematolojik tutulum

RA'da anemi, trombositoz ve lökositoz yaygın olarak görülen değişikliklerdir. Anemi RA hastalarında sık görülür. Hemogloblin değerindeki düşüklüğün en sık iki nedeni kronik hastalık anemisi (KHA) ve demir eksikliği anemisi (DEA)'dir. KHA hastalık

aktivasyonu ile ilişkilidir; kemik iliğinde eritrosit yapımının azalması ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasından kaynaklanır (Marx ve ark., 2002). Ek olarak tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α)’da RA’da KHA patogeneğinde rol oynayan bir mediyatördür ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınırse hemoglobin düzeylerinde artış sağlanır (Islam ve ark., 2020). RA hastalarında polimorfonükleer lökosit artışı ve sola kayma ile karakterize lökositoz hastalığın aktif dönemlerinde görülebilir. Enfeksiyonlar ve glukokortikoid tedavisi lökositozun diğer nedenleridir. Lökopeni ise genellikle ilaç kullanımına bağlı olarak görülür. Trombositoz, RA’da hastalığın aktif dönemlerinde sık görülen bir bulgudur. Trombosit sayısının düzeyi, tutulan eklem sayısı ve ekstraartiküler tutulumlarla korelasyon gösterir (Farr ve ark., 1983). RA’da lenfoproliferatif hastalık sıklığı artmıştır (Franklin ve ark., 2006).

2.1.4.2.7. Renal tutulum

RA da böbrek tutulumu nadirdir. Başta NSAİİ’ler ve siklosporin olmak üzere ilaç ilişkili nefrotoksisite, RA’da primer renal tutulumdan daha sık görülmektedir (Berglund ve ark., 1987).

2.1.4.2.8. Nörolojik tutulum

RA’ya bağlı olarak santral ve periferik sinir sistemi tutulumları görülebilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumunun en bilinen nedenlerinden biri atlanto-aksiyel eklem tutulumudur. Periferik sinir tutulumunun en sık nedeni tuzak nöropatilerdir. Karpal tünel sendromu RA’da tüm nörolojik tutulumlar içinde en yaygın görülen bulgu olup, sıklığı % 23-69 olarak bildirilmiştir (De Quattro ve ark., 2017).

2.1.4.2.9. Kemik kaybı

RA’ da kemik kaybı bölgesel ve sistemik olarak görülebilmektedir. Bölgesel kemik kaybının nedenleri, lokal inflamasyona bağlı olarak gelişen periartiküler demineralizasyon, osteoklastik aktivitenin artması ve pannus invazyonu nedeniyle oluşan artiküler erozyonlardır. Bununla birlikte RA, sistemik osteoporoz için de kabul edilmiş bir risk faktörüdür. TNF, interlökin (IL)-1 gibi sitokinler aracılığı ile ortaya çıkan sistemik inflamasyon, glukokortikoid tedavisi ve immobilizasyon RA’da görülen sistemik osteoporozun bilinen nedenleridir (Deal ve ark., 2012). Artmış sistemik inflamasyon; büyüme faktörleri, makrofaj koloni stimüle edici faktör ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandın(RANKL) artmış ekspresyonuna,

bunun sonucu olarak da artmış osteoklast aktivasyonuna ve kemik kaybına neden olur (Schett ve ark.,2009). Glukokortikoid kullanım süresi ve kümülatif doz ile risk artışı arasında anlamlı ilişki mevcuttur (Waljee ve ark., 2017).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Klinik tablo ile RA' dan şüphelenilen hastalarda bazı testler tanı koymaya yardımcı olabilmekte ve progresyon tahmini yapılabilir (Rindfleisch ve ark., 2005).

2.1.5.1. Otoantikörler

Preklinik dönemde otoantikörler kanda mevcut olabilirler. Bu dönem hastalık ortaya çıkmadan 1-10 yıl arasındaki dönemdir. Bu dönem otoantikör profiliyle ilişkilidir (Nielen ve ark., 2004).

2.1.5.1.1. Romatoid faktör

Romatoid faktör (RF), spesifik olarak IgG'nin Fc kısmının g2-g3 yarığına bağlanan bir otoantikördür, IgM veya IgA tipi olabilmektedir. Romatoid faktör, sağlıklı kişilerde doğal otoimmüitenin bir parçası olarak ve akut enfeksiyon varlığında geçici olarak indüklenebilir. Otoimmün hastalıklar ve kronik enfeksiyonlar gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda tespit edilebilir (Harrison, 2013). Hastalığın erken döneminde tanıdaki duyarlılığı daha düşüktür, ancak kalıcı yüksek titredeki RF, eroziv RA gelişimini gösterebilir (Lindqvist ve ark., 2005).

2.1.5.1.2. Anti-sitrüline peptid antikörleri (ACPA)

Antisitrülenmiş peptit/protein antikörler (ACPA), sitrülenmiş epitop veya sentetik peptitlere karşı oluşan otoantikörlerin ortak ismidir. Arginin aminoasidinin peptidil-arginin deaminaz enzimi ile posttransyonel sitrülenmesi fibrinojen, fillagrin ve vimentin gibi birçok polipeptidin ACPA olarak bilinen RA spesifik epitoplarını oluşturur. RA için spesifitesi yüksektir (Fabien ve ark., 2008). Erken dönemdeki poliartritin ayırıcı tanısında faydalıdır (Whiting ve ark., 2010). İlerleyici kemik erozyonu ve eklem harabiyeti açısından kötü prognozu gösterir (Van Der Linden ve ark., 2009).

2.1.5.2. İnflamatuvar markerlar

2.1.5.2.1. C-reaktif protein (CRP)

Aktiviteyi belirleyen en iyi belirteçtir. Yüksek seviyeleri eklem destrüksiyonunu ve eroziv hastalığı işaret eder (Combe ve ark., 2001).

2.1.5.2.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hastalık aktivitesiyle ilişkilidir ve tedaviye alınan yanıtı izlemek açısından faydalıdır (Lane ve ark., 2002). ESH'da düşme plazmada bulunan fibrinojenin miktarına bağlıdır ve yaşlanma, anemi gibi kırmızı kan hücresi büyüklüğünü, şeklini ve sayısını etkileyen durumlara göre değişiklik gösterebilir. Bu sebeple ESH düzeyi bazen yanıltıcı olabilmektedir (Jou ve ark., 2012).

2.1.5.3. Anemi

RA'lı hastaların yaklaşık % 54'ünde anemi görülür. Hemogloblin düşüklüğünün en sık iki nedeni, kronik hastalık anemisi (KHA) ve demir eksikliği anemisi (DEA)' dir (Bowman ve ark., 2002).

2.1.5.4. Trombositoz

Trombositoz RA'nın aktif dönemlerinde görülmektedir. Tedavi ile düzelme sağlanır (Bowman ve ark., 2002).

2.1.5.5. Eozinofili

Özellikle vaskülit komplikasyonlarını belirlemesi açısından eozinofili belirleyici testtir (Ergin, 2016).

2.1.5.6. Sinovyal sıvı analizi

Hastalığın aktif döneminde sinovyal sıvı miktarı artar. Açık sarı renkte, hafif bulanık görünümde, viskozitesi azalmış ve eksuda vasfındadır. Lökosit sayısı 5.000-50.000/mm³ arasında değişir ve büyük bölümünü nötrofiller oluşturur (Carty ve ark., 1993).

2.1.6. Görüntüleme

Başlangıç evresinde tanı için, sonraki dönemlerde ise hastalığın progresyonun takibi için radyolojik yöntemlere başvurulur (Heijde ve ark., 1992). Konvansiyonel radyografi (direkt radyografi), kemik yapılara olan yüksek çözünürlüğü nedeniyle hastalığın ileri evrelerinde oluşan erozyon, eklem aralığının daralması, osteopeni,

eklemde subluksasyon, kist, ankiloz gibi kalıcı kemik hasarını göstermede en uygun yöntemdir (Drosos ve ark., 2019). Sintigrafi, erken dönem RA'da inflamasyonu doğrulamak ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilen sensitif bir yöntemdir. Manyetik rezonans görüntüleme, kemik iliği dahil kemik yapıları, intra ve ekstraartiküler yumuşak dokuları eş zamanlı görüntüler, sinovyum-kartilaj yapıları değerlendirilebilir (McQueen ve ark., 1999). Ultrasonografi, sinoviti ve kemik erozyonlarını direkt radyografiden daha fazla saptayabilmektedir. Doppler USG, sinovyal doku vaskülaritesini ölçmeye olanak sağlar (Ergin, 2016).

2.1.7. Tanı ve sınıflandırma kriterleri

Romatoid artrit hastalığına tanı koyabilmek amacıyla çeşitli sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir. ACR 1987 kriterlerinin, RA' in erken evresindeki inflamatuvar artriti sınıflamak için spesifite ve sensitivitesi düşüktür (Banal ve ark., 2009). RA'e ilerleyebilecek olan erken artritli olguları tespit etmekte yetersiz kalmıştır (Morvan ve ark., 2009). Bu nedenle hastalığın erken evrelerinde tanı koyabilmek ve en uygun tedaviyi başlatarak olası komplikasyonları önlemek amacı ile ACR/EULAR 2010 kriterleri geliştirilmiştir.

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri (Aletaha ve ark.,2010).

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	Puan
Tutulan eklem sayısı	
1 orta büyük eklem	1
2-10 orta-büyük eklem	2
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	3
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	4
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek ESR	1
Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1
*Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir.	
*Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir.	
*Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir.	
*Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir	

RA tanısı için en az bir eklemden sinovit varlığı, sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanının bulunmaması ve dört alanda toplam en az 6 puanın elde edilmesi gerekir (Aletaha ve ark., 2010)

2.1.8. Ayırıcı tanı

RA ileri yaşlarda poliartiküler olarak başladığında osteoartrit ile karışabilir. Osteoartritte elde tutulan eklemler çoğunlukla DİF ve 1. KMK eklemdir. Ayakta ise en fazla 1. MTF eklem tutulur. Polimiyalji romatika (PMR) ve kalsiyum pirofosfat depo hastalığı yaşlı grupta ayırıcı tanıda düşünülmelidir. RA, PMR gibi başlayabilir, tam aksine PMR’de RA benzeri artrit görülebilir Remittan seronegatif simetrik sinovit ve ödem (RS3PE) ani başlar, el bileklerinde sinovit, ellerde ödem, 3 ile 18 ay içinde spontan iyileşme gözlenir. Bu tablonun malignitelerde de görüldüğü unutulmamalıdır (Yao ve ark., 2010). Ayırıcı tanıda bağ doku hastalıkları, sistemik vaskülit, paraneoplastik sendromlar, hipertrofik osteoartrit, sarkoidoz ve enfeksiyöz artritler de düşünülmelidir. Genç hastalarda ise RA’nın ayırıcı tanısında diğer inflamatuvar artritler düşünülmelidir. Reaktif artrit sıklıkla diz, ayak bileği ve MTF eklemleri tutar. Psöriyatik artrit seronegatif RA ile karışabilir. RA’lı hastada psöriyazis de bulunabilir. Asimetrik tutulumda ve DİF eklemlerin tutulumunda, dermoskopi ve USG ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (Zabotti ve ark., 2018). Sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, mikst bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromu (SjS) RA benzeri klinik tabloya yol açabilir. RF, diğer bağ dokusu hastalıklarının çoğunda, hatta SjS’de yüksek titrelerde pozitif saptanabilir. Eroziv artrit oluşan bağ dokusu hastalıklarında, RA’nın eşlik ettiği overlap sendromlar düşünülmelidir. Hepatit C’ye bağlı oluşan poliartrit, sıklıkla kriyoglobulinemi ile beraberdir. Kriyoglobulin pozitifliği RF testlerinde reaktivite oluşmasına neden olur. RF pozitif ve RA benzeri klinik bulunan hastalarda HCV açısından risk faktörü ve HCV kanıtlarının araştırılması gerekir. Parvovirüs B19; RA’ya benzeyen poliartrite neden olabilir, ancak eklemlerdeki inflamasyon bulguları daha zayıftır. Bu artrit, haftalar aylar içinde kendiliğinden geriler. IgM parvovirüs B19 antikorunun bulunması tanıda yardımcı olur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durum malignitelerde görülebilen poliartraljidir. Bu hastalarda gerçek bir sinovit bulunmaz (Kınık ve ark., 2014).

2.1.9. Tedavi

RA tedavisinin temel amacı remisyondur. Eklemde inflamasyonun kontrol altına alınması, eklem destrüksiyonunun engellenmesi yada azaltılması hedeflenmelidir. Remisyon sağlanamıyorsa düşük hastalık aktivitesi hedeflenmelidir.

2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedaviye destek olmak, deformiteleri engellemek, kas gücü ve becerilerini korumak, deformiteleri olabildiğince fonksiyonel hale getirmek amacıyla geniş planlı rehabilitasyon programı planlanmalıdır.

2.1.9.2. Farmakolojik tedavi

Akut dönemde hızlıca enflamasyon kontrolü sağlamak için NSAİİ, glukokortikoid tedavisine başlanmalı ve en kısa sürede DMARD tedavisi planlanmalıdır (O'Dell ve ark., 1996). Erken dönem DMARD tedavisi başlanan hastalar ile tedavinin geç başlandığı vakaları kıyaslayan bir çalışmada; erken dönem DMARD başlanan hastalarda radyolojik progresyonun daha yavaş olduğu ve daha iyi fonksiyonel iyileşme sağlandığı saptanmıştır (Lard ve ark., 2001; Verstappen ve ark., 2003). Biyolojik veya konvansiyonel sentetik DMARD(ksDMARD)'lar ile tedaviye başlanırken ve tedavi izleminde; hemogram, kreatinin, AST, ALT, ESH ve CRP düzeylerine bakılmalıdır. Tedaviye başlanmadan önce tüm hastalar HBV ve HCV açısından taranmalıdır (Saag ve ark., 2008). Aktif RA tespit edilen hastalarda, hastalığın aktivite durumuna göre non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve/veya glukokortikoid ile birlikte sıklıkla metotreksat (MTX) olmak üzere ksDMARD tedavisi başlanır. 3-6 ay içinde uygun doz MTX monoterapisi ile remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşamamışsa kombine tedavi yada diğer bir ksDMARD planlanabilir (Smolen ve ark., 2017; Saag ve ark., 2008). Hastalık sentetik DMARD' lara rağmen kontrol altına alınamıyorsa biyolojik ya da hedefe yönelik DMARD' lara geçilmelidir. En çok çalışılan biyolojik DMARD'lar TNF inhibitörleridir ve biyolojik ajanlar içinde tedavide ilk tercih olarak kullanılırlar (Saag ve ark., 2008).

2.1.9.2.1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)

Ağrı ve inflamasyonu azaltmak amacı ile semptomatik olarak kullanılırlar. Siklooksijenaz (COX) yolağını inhibe eder ve bu sayede araziidonik asitten , endoperoksit, prostoglandin ve tromboxan A2 dönüşümü engellenmiş olur. Hastalığın

prognozunu değiştirmezler ve eklem destrüksiyonunu engellemezler (Rindfleisch ve ark., 2005).

2.1.9.2.2. Kortikosteroidler

Hızlı semptomatik kontrol amacıyla DMARD tedavisi etkin olana kadar geçen zamanda köprü tedavisi olarak kullanılır. Lipokortin B' nin transkripsiyonunu stimüle eder, fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu ile prostoglandin ve lökotrien sentezini engellemiş olur , nötrofillerin endotele olan göçünü ve adezyonunu azaltır böylece inflamasyon baskılanmış olur (Cecilia ve ark., 2003).

2.1.9.2.3. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease modifying anti rheumatic drugs - DMARDs)

Konvansiyonel sentetik ve biyolojik olarak DMARD'lar 2 kategoriye ayrılır. Sentetik DMARD'lar konvansiyonel sentetik (csDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (JAK inhibitörleri veya tsDMARD) olarak ikiye ayrılır.

2.1.9.2.3.1. Sentetik DMARD'lar

2.1.9.2.3.1.1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (ksDMARDs)

Metotreksat (MTX), yapısal olarak bir folik asit analogudur ve dihidrofolik asidin (FH2) dihidrofolat redüktaz (DHFR) ile bağlanmasını kompetitif olarak inhibe eder. DHFR, FH2'nin hücre içi aktif metaboliti olan folinik aside (5-formil tetrahidrofolat-FH4-lökovorin) redüksiyonundan sorumludur. Böylece MTX hücre içi FH4 düzeyinin azalmasına ve FH4'e bağlı hücre içi metabolik yolların etkilenmesine neden olur. Bu metabolik yollar; pürin, pirimidin metabolizması, amino asit ve poliamin sentezidir. MTX ayrıca, hücre içinde ve dışında adenosin molekülün düzeyini arttırır, adenosinin güçlü antiinflamatuvar aktivitesi mevcuttur (Cronstein ve ark., 1996). İlaç gebelikte X kategorisindedir. Leflunomid (LEF), mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) enziminin inhibisyonu ile ribonükleotid üridin monofosfat pirimidin (rUMP) sentezini azaltır (Breedveld ve Dayer ,2000). İlaç gebelikte X kategorisindedir (Pfaller ve ark., 2020). Sulfasalazin (SSZ), 5-amino-salisilik asit ve sülfapiridin etken maddelerinden meydana gelir. Sulfopiridin grubu hastalığı modifiye edici etki gösterir. İnflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder. B hücre aktivasyonunu engeller. Ayrıca RANK, RANK-ligand ve osteoprotegerin üzerindeki modölatör etkileri ile osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. Sulfosalazin

gebelikte kullanımı güvenlidir (Byberk ve ark., 2015). Hidroksiklorokin (HCQ), lizozomlar üzerinde yer alan toll like reseptörlerini ve B hücre aktivasyonunu inhibe eder, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını azaltır (Beyazova ve Kutsal, 2016). HCQ için gebelik kategorisi C'dir (Götestam ve ark., 2016).

2.1.9.2.3.1.2. Hedefe yönelik tsDMARD'lar

Tofasitinib, JAK proteinlerine bağlanarak STAT (signal transducer and activator of transcription)' ların fosforilasyonu ve nükleusa translokasyonunu ve bu sayede gen transkripsiyonunun aktivasyonunu engeller. Sitokin üretimi azalır, T helper1 (Th1), Th2 ve Th17 ilişkili yanıtlar azalır ve immün yanıtın modülasyonu sağlanır (Malemod ve ark., 2018). Gebelik kategorisi C'dir (Atzeni ve ark., 2018).

2.1.9.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar

Biyolojik DMARD'lar biyoteknolojik olarak üretilen antikorlardır. Endojen sitokinler veya ko-stimülatuar proteinler hedef alınır. Bu sayede immün yanıtı modifiye ederler. Biyoteknolojik olarak üretilen antikorlar kimerik veya tamamen insan kaynaklı olabilir. Etki süreleri konvansiyonel DMARD'lara göre daha kısadır, klinik ve radyolojik iyileşme belirgindir. En yaygın kullanılan biyolojik ajanlardan grubu TNF- α inhibitörleridir. Sentetik DMARD'lar ile kombine olarak kullanılabilirler. Anti-TNF'ler infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab pegol'dür. TNF dışı biyolojik DMARD'lar arasında Rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikor), Abatacept (CTLA 4-IgG1 füzyon proteini), Tosilizumab (IL-6 reseptörü monoklonal antikor) yer almaktadır (Beyazova ve Kutsal, 2016).

2.1.9.2.3.2.1. Anti-TNF'ler

İnfliximab, kimerik monoklonal antikordur. Kimerik yapısı nedeniyle antikimerik antikor gelişebilmektedir. Bu nedenle metotreksat ile birlikte kullanılması gereklidir (Lipsky ve ark., 2000). Etanercept, insan IgG1 molekülünün Fc kısmına TNFR2'nin ekstraselüler parçasının eklenmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteinidir. Diğer anti-TNF'lerden farklı olarak LT α 3'ü (lökotrien) de bloke etmektedir (Dore ve ark., 2007). Adalimumab, insan anti-TNF-IgG1 monoklonal antikorudur (Weinblatt ve ark., 2003). Certolizumab Pegol, polietilen glikol (PEG) ile konjuge humanize Fab fragmanı içerir. Diğer TNF inhibitörlerinden pegilasyona uğramış olması nedeniyle ayrılır. Pegilasyon ile ilacın renal klirensi azalmış, inflamasyon bölgesine geçişi kolaylaşmış ve etkinlik

süresini uzamıştır (Pasut ve ark., 2014). Golimumab, insan anti-TNF-IgG1 monoklonal antikorudur (Scott ve ark., 2006).

Anti-TNF ilaçların kullanımı esnasında çeşitli enfeksiyonlar görülebilmektedir. Anti-TNF ilaçların kullanımı esnasında latent tüberküloz reaktifite olabilmekte ve yeni tüberküloz enfeksiyon riskini artmaktadır. Tedavi öncesi hastalar akciğer grafisi, PPD testi ya da quantiferon testi ile latent tüberküloz enfeksiyonu açısından taranmalı ve gerekli durumlarda dokuz ay boyunca izoniazid profilaksisi verilmelidir (Can ve ark., 2015). Anti-TNF'ler, kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunda reaktivasyona neden olabilirler. Bu sebeple reaktivasyon riski olan hastalara profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır. Hepatit C virüsü enfeksiyonu açısından ciddi bir reaktivasyon riski olmasada Anti-TNF başlamadan önce gereken taramalar yapılmalıdır (Li ve ark., 2009).

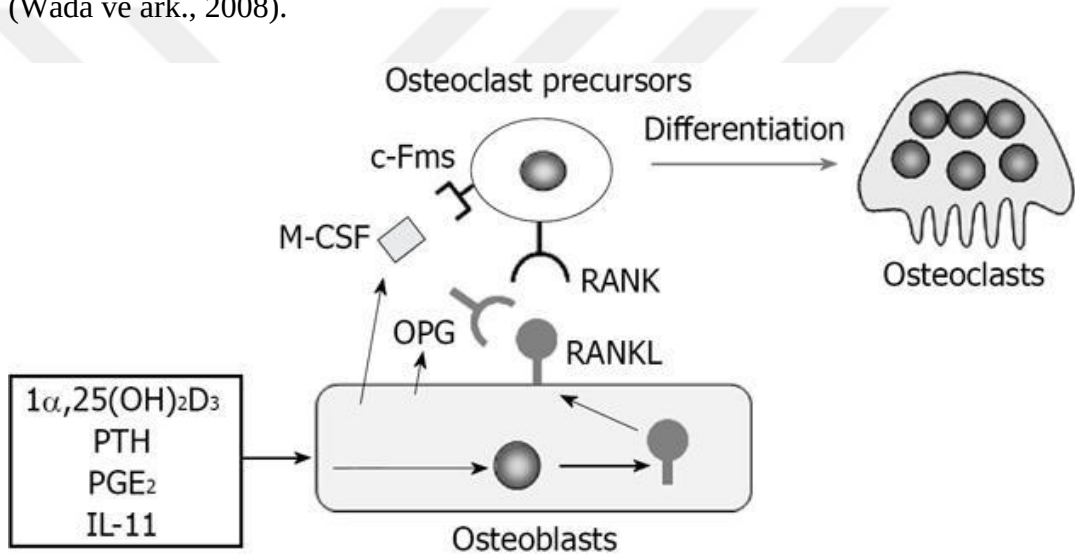
2.1.9.2.3.2.2. TNF dışı biyolojik DMARD'lar

Rituksimab, kimerik (insan/fare) IgG1 kappa CD20 antikorudur. Hematopoietik kök hücreler, pro-B ve plazma hücreleri hariç tüm B hücre serilerinin membranında CD20+ eksprese edilir; bloke edilmesi durumunda CD20+ B hücreleri hem periferik dolaşımdan hem de tükürük bezi dâhil dokulardan ortadan kalkar (Stohl ve ark., 2017). Abatasept, IgG'nin Fc bölümüne CTLA-4 eklenmesi ile oluşturulan insan IgG1 antikorudur. CTLA-4, antijen sunan hücreler üzerinde bulunan CD80 ve CD86 reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörlerin T hücre üzerindeki CD28 reseptörü ile etkileşimini engelleyerek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Böylece proinflatuar sitokinlerin salınması engellenmiş olur (Genovese ve ark., 2005). Tocilizumab, insan IL-6 reseptörü (IL-6R) monoklonal antikorudur (Burmester ve ark., 2014).

2.2. Romatoid Artritte Kemik Yıkım Mekanizması

Kemik yapım ve yıkım dengesinin sağlanması için osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör-kappa B ligandı) ve OPG (osteoprotegerin)'nin önemli rolleri vardır. Her iki proteinde osteoblast kökenlidir. RANKL TNF ailesindendir, kemik rezorpsiyonunda anahtar mediatördür. RANKL pre-osteoklast ve olgun osteoklastların, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü olan RANK (reseptör aktivatör nükleer faktör-kappa B)'a bağlanarak bu hücreleri stimüle eder. RANKL'ın esas görevi, pre-

osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını ve aktive olmasını sağlayarak kemik rezorpsiyonu ve kaybını arttırmaktır (Theoleyre ve ark., 2004). OPG, tümör nekrozis faktör reseptörleri (TNFR) ailesindendir, esas olarak osteoblastlar tarafından sentezlenir. OPG, RANKL'a bağlanıp tutarak RANKL'ın kendine ait reseptörü olan RANK'a bağlanmasını engeller. Bu sayede osteoklast diferansiyasyonu ve aktivasyonu inhibe olarak RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (Lorenzo ve ark., 2008; Holstead ve ark., 2002) (Şekil 2.1). Preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptör RANK'tır. Bu reseptör osteoklastogenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eder ve makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler, öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunur (Wada ve ark., 2008).



Şekil 2.1. Osteoklast oluşumunun düzenlenmesi (Holstead, 2002)

Romatoid artrit progresif sinovyal inflamasyon ve eklem destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. RANK/RANKL/OPG sistemi, fokal ve jeneralize kemik kaybının patofizyolojisinde rol alır (Crotti ve ark.,2002). Son yıllarda yapılan çalışmalarda eklem inflamasyonundaki rolü belirlenmiştir. İnflamasyon bölgesinde kemik metabolizmasındaki etkileri birbirine zıt olan osteoblast ve osteoklast aynı anda mevcuttur. Fakat sitokinlere bağlı olarak osteoklastlar aktive osteoblastlar süprese haldedir (Okabe ve ark.,2017). Romatoid artritte inflame haldeki sinovyum, sinovya da bulunan fibroblast ve sinovyal dokudaki aktive T hücreleri tarafından RANKL salgılanır (Boyce ve Xing, 2007; Holstead Jones, 2002). RANKL, RA'da sinovyumda

bulunmuş olup sağlıklı sinovyumda tespit edilememiştir (Tak ve ark., 2001). Romatoid artrit hastalarında serumdaki RANKL düzeyi ile kemik yıkımını gösteren belirteçler arasında pozitif korelasyon görülürken, kalça kemik mineral yoğunluğu değeri ile negatif korelasyon görülmektedir (Guesens ve ark., 2008). Gravallese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artrit oluşturulmuş ratların sinovyal dokusunda bulunan aktive T lenfositlerinin RANKL üreterek kemikte ve eklemdede destrüksiyona sebep olduğu, bu yıkımın rekombinant OPG verilmesiyle birlikte baskılandığı gösterilmiştir (Gravallese ve ark., 2000). Osteoklastlar inorganik kemik bileşenlerini demineralize ederek ve organik kemik matriksini özellikle tip 1 kollajeni proteolitik enzimlerle yıkarak kemik destrüksiyonu yapar. Osteoklastlar proton pompası yoluyla rezorpsiyone lakunalar içine HCl asit sekrete eder ve kemik demineralize hale getirir. Matriksin mineral içeriği bu asidik bir ortamda çözülür. Ayrıca asidik ortamda katepsin K ve diğer katepsinler gibi matriks yıkıcı enzimler osteoklastlardan salınır. Böylece Tip 1 ve Tip 2 kollajeni parçalanır, kemik matriks protein bileşenlerinde bozulma meydana gelir. Osteoporozda, osteolitik kemik metastazında ve romatoid artritte kemik remodelling ve yıkımından Katepsin K sorumludur. Proinflamatuvar sitokinler (IL1 β ve TNF- α) katepsin K salınımını arttırarak, RA'daki kemik yıkımında rol oynarlar (Hou ve ark., 2001; Yasuda ve ark., 2005).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde 01.01.2021-31.12.2021 tarihleri arasında romatoid artrit tanısı ile takip altında olan 70 hasta ve romatolojik hastalığı olmayan 50 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışma öncesinde SAÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu' ndan 09/02/2022 tarihinde E-71522473-050.01.04-102094-12 karar sayı numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1.18-70 yaş aralığı

2.2010-ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış olmak

Çalışma dışı tutulma kriterleri

1.Malignitesi olanlar

2.Aktif enfeksiyonu olanlar

3.Romatoid artrit dışında başka aktif romatizmal hastalığı olanlar

4.Hamileler

5.Genel durum stabilitesini bozan kronik hastalığı olanlar

6.Sistemik inflamasyona neden olacak kronik hastalığı olanlar

Romatoid artritli olguların tümü 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri ile değerlendirilerek tanı alan hastalardı. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, mevcut romatolojik hastalığı ve tanı süresi, sentetik yada biyolojik DMARD kullanımı bilgileri not edildi, poliklinik başvuruları sırasında takipte rutin olarak bakılan laboratuvar parametrelerinden Romatoid Faktör(RF), antisiklik sitrüllenmiş peptid(CCP), Sedimentasyon, C-Reaktif Protein(CRP), Albumin, Kalsiyum(Ca), Alkalen Fosfataz(ALP), Parathormon(PTH), 25-OH D vitamini, Hemogram, Ürik Asit ve görüntüleme yöntemlerinden Dual Enerji X-RAY Absorbsiyometri(DEXA) sonuçları not edildi. Nonspesifik şikayetlerle başvuran ve

herhangi bir romatolojik bir hastalığı olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi ve dosyaları incelenerek laboratuvar ve DEXA sonuçları not edildi.

Normal referans değerleri RF için 0-15,9 IU/ml, CCP için 0-5 U/ml, Sedimentasyon için 0-20 mm/saat, CRP için 0-5 mg/L, Albumin için 35-52 g/L, Ca için 8,8-10,6 mg/dl , Parathormon için 18,5-88,0 ng/ml, D vitamini için 30-100 mcgr/L, Ürik asit için 2,6-6,0 mg/dl olarak alınmıştır.

Çalışmada kemik mineral yoğunluğu ölçümü için DEXA Hologic explorer-S/N 90763 cihazı kullanıldı. Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerleri, T skorları lomber omurga ve sağ femur referans alınarak belirlendi. DEXA, X ışınlarının kullanıldığı bir ölçüm tekniği olup, osteoporoz değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir. Omurgada L1-L4 arası vertebralar , femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve wards üçgeni seçilerek değerlendirmeye alınır. KMY g/cm² olarak ölçülür. T skoru; muayene edilen hastanın kemik mineral yoğunluğu ile genç erişkin popülasyonun ortalama kemik mineral yoğunluğu arasındaki farkın standart sapması olarak tanımlanır ve pik kemik kütlesinin gösterir (Kanis JA et al 2000). Kemik mineral yoğunluğu T-skor>-1 SS ise normal, -1≥T-skor≥-2.5 SS ise osteopenik, T skor<-2.5 SS ise osteoporotik olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza romatoid artrit tanılı 56 kadın ve 14 erkek hasta vaka grubu olarak , herhangi bir romatolojik hastalığı olmayan sağlıklı 47 kadın ve 3 erkek kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve kemik mineral yoğunluğu değerleri tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, laboratuvar ve kemik mineral yoğunluğu değerleri

		Min-Maks			Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş		25.0	-	78.0	57.0	56.1	±	10.2
Cinsiyet	Kadın					103		85.8%
	Erkek					17		14.2%
Boy		147.0	-	182.0	160.0	160.5	±	7.7
Kilo		48.0	-	115.0	75.0	77.2	±	13.3
VKİ		19.3	-	47.6	29.2	30.2	±	5.7
RF		0.0	-	2210.0	31.7	148.5	±	373.9
CCP		0.5	-	200.0	21.5	67.6	±	81.0
Sedimentasyon		3.0	-	72.0	21.0	21.6	±	13.1
CRP		3.0	-	54.7	3.3	7.1	±	6.9
Albumin		33.8	-	49.0	40.3	40.6	±	2.8
CRP/Albumin		0.06	-	1.54	0.09	0.18	±	0.19
Ürik Asit		2.70	-	9.00	4.75	4.96	±	1.34
Nötrofil		1.63	-	8.91	4.05	4.25	±	1.48
Lenfosit		0.71	-	4.48	2.08	2.14	±	0.69
Trombosit		112.0	-	490.0	266.0	276.1	±	71.0
Monosit		0.20	-	0.80	0.44	0.46	±	0.13
NLR		0.83	-	8.60	1.91	2.16	±	1.06
PLR		60.3	-	336.6	133.5	140.7	±	54.6
LMR		0.71	-	12.17	4.60	4.79	±	1.73
MPV		6.17	-	16.70	9.35	9.45	±	1.48
RDW		11.9	-	24.0	14.3	14.8	±	2.2
Kalsiyum		8.6	-	10.9	9.8	9.8	±	0.5
D Vitamini		4.0	-	78.1	17.0	19.0	±	12.8
PTH		15.0	-	203.2	60.8	69.0	±	30.4
ALP		47.0	-	168.0	82.0	84.1	±	20.3
L1-4 vertebra KMY		-3.90	-	2.90	-0.70	-0.78	±	1.21
Femur total KMY		-2.90	-	2.70	0.10	0.17	±	1.00

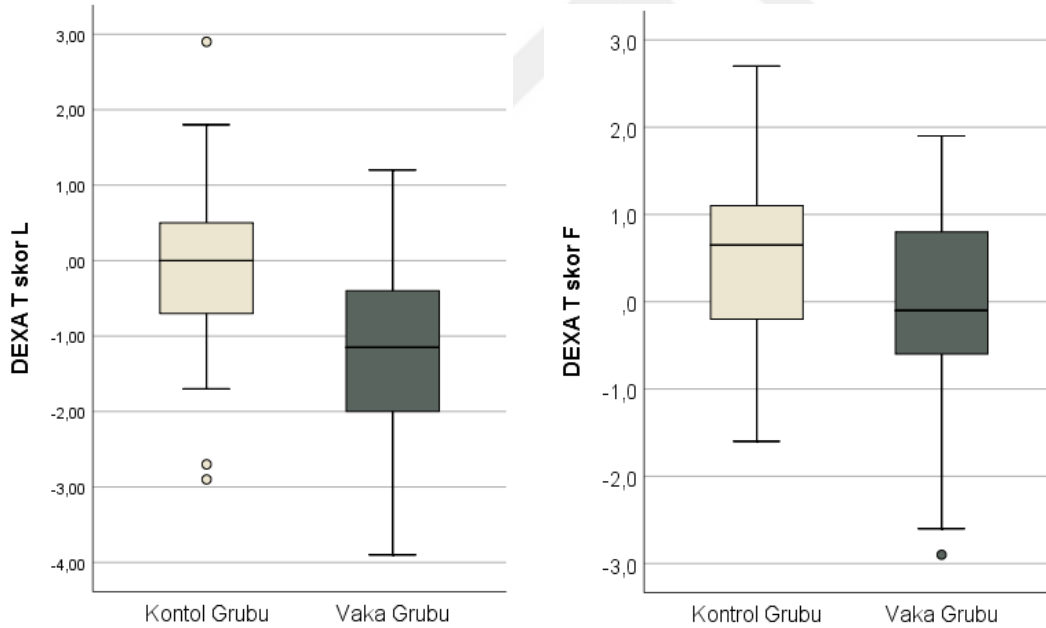
Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda erkek hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubu arasında boy, kilo, VKİ değeri anlamlı (p

>0.05) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda L1-4 vertebra KMY, Femur total KMY değerleri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.2) (Şekil 4.1)

Tablo 4.2. RA hastaları ve kontrol grubun demografik ve DEXA parametrelerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.5 ± 8.4	54.5	57.3 ± 11.2	58.5	0.125 ^t
Cinsiyet	Kadın	47 94.0%		56 80.0%		0.030 ^{X²}
	Erkek	3 6.0%		14 20.0%		
Boy		160.4 ± 7.4	160.0	160.6 ± 8.0	160.0	0.953 ^m
Kilo		79.0 ± 13.5	76.5	75.9 ± 13.0	75.0	0.207 ^t
BMI		30.9 ± 5.6	30.3	29.7 ± 5.8	28.4	0.204 ^m
L1-4 vertebra KMY		-0.1 ± 1.0	0.0	-1.2 ± 1.1	-1.2	0.000 ^t
Femur total KMY		0.5 ± 0.9	0.7	0.0 ± 1.0	-0.1	0.010 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 4.1. Romatoid artrit ve vaka grubunun kemik mineral yoğunluğu değerleri

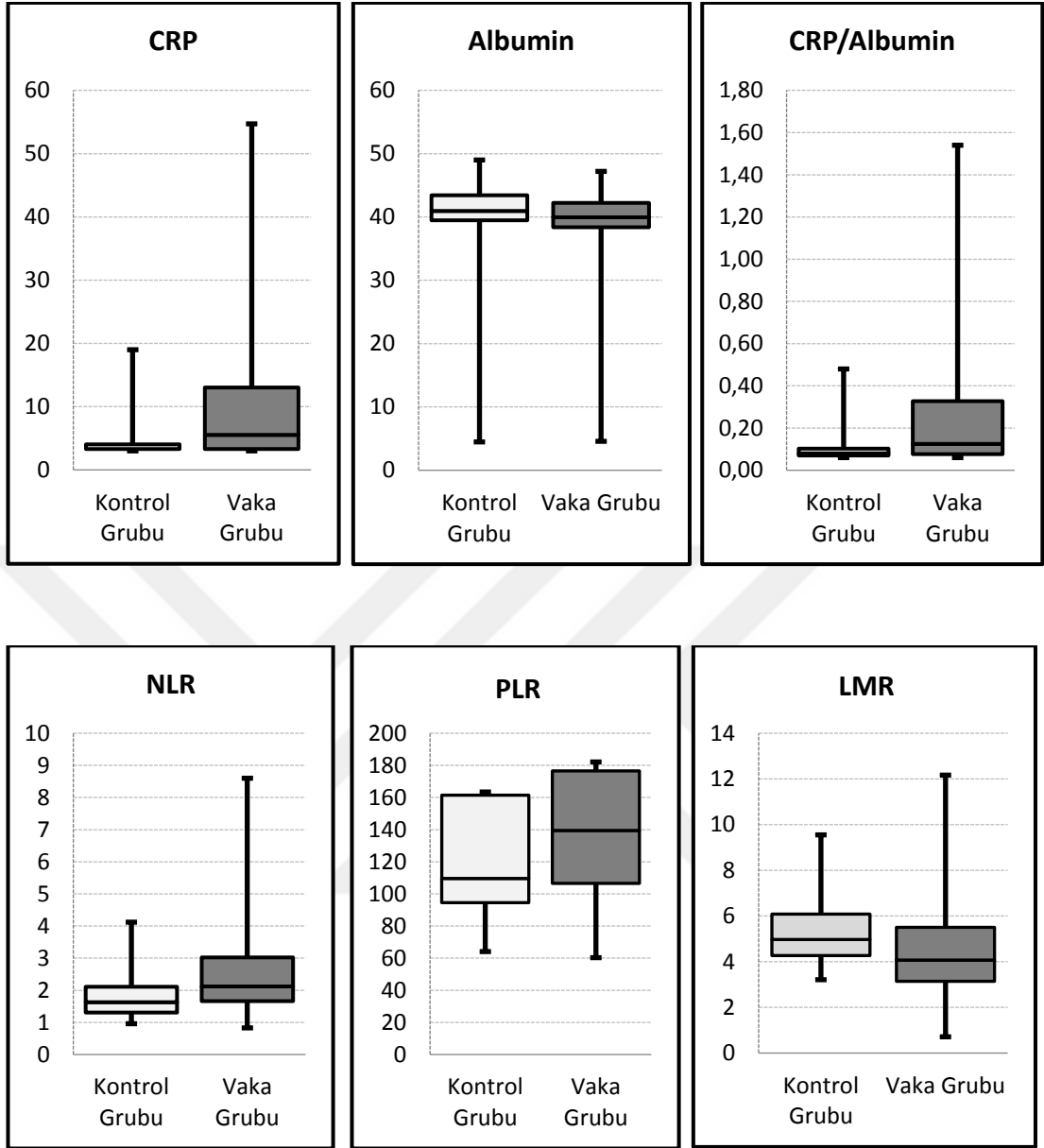
Vaka ve kontrol grubu arasında sedimentasyon, ürik asit, nötrofil, trombosit, monosit, MPV, RDW, kalsiyum, D-vitamini, PTH, ALP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda CRP değeri, CRP/Albumin, NLR değeri, PLR değeri

kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda albumin değeri, lenfosit değeri, LMR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu				Vaka Grubu				P	
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan				
Sedimentasyon	21.0	±	12.8	21.0	22.1	±	13.3	21.0	0.743	m
CRP	5.2	±	4.3	3.3	8.5	±	8.1	5.5	0.023	m
Albumin	41.2	±	3.1	41.0	40.1	±	2.6	40.0	0.039	t
CRP/Albumin	0.1	±	0.1	0.1	0.2	±	0.2	0.1	0.001	m
Ürik Asit	5.0	±	1.3	4.8	4.9	±	1.4	4.8	0.766	t
Nötrofil	4.1	±	1.4	4.1	4.4	±	1.5	4.0	0.288	t
Lenfosit	2.4	±	0.6	2.4	2.0	±	0.7	1.8	0.005	t
Trombosit	284.6	±	71.5	269.0	270.1	±	70.5	264.0	0.274	t
Monosit	0.5	±	0.1	0.4	0.5	±	0.1	0.4	0.943	m
NLR	1.8	±	0.7	1.6	2.4	±	1.2	2.1	0.001	m
PLT	127.7	±	43.4	109.6	150.0	±	60.0	139.5	0.035	m
LMR	5.3	±	1.3	5.0	4.5	±	1.9	4.1	0.008	t
MPV	9.4	±	1.8	9.2	9.5	±	1.2	9.5	0.142	m
RDW	14.7	±	2.4	14.3	14.9	±	2.0	14.7	0.253	m
Kalsiyum	9.7	±	0.5	9.8	9.8	±	0.4	9.7	0.814	t
D Vitamini	18.4	±	13.4	13.8	19.4	±	12.5	17.6	0.349	m
PTH	63.8	±	27.6	57.4	72.9	±	32.0	63.1	0.084	m
ALP	82.3	±	24.4	73.0	85.5	±	16.8	83.5	0.050	m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 4.2. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunda hastaları ayırmada cinsiyet, CRP, albümin, CRP/albümin, lenfosit, NLR, PLR, LMR, L1-4 vertebra KMY, Femur total KMY değerinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde vaka ve kontrol grubunda hastaları ayırmada NLR, L1-4 vertebra KMY ve Femur total KMY değerinin anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubun tek ve çok değişkenli modelle karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model					Çok Değişkenli Model				
	OR	%95 GA			p	OR	%95 GA			p
Cinsiyet	3.917	1.061	-	14.456	0.040					
CRP	1.120	1.029	-	1.219	0.009					
Albumin	0.869	0.758	-	0.995	0.042					
CRP/Albumin	97.19	3.493	-	2704.6	0.007					
Lenfosit	0.451	0.254	-	0.801	0.007					
NLR	2.331	1.388	-	3.915	0.001	2.225	1.247	-	3.968	0.007
PLR	1.008	1.001	-	1.016	0.032					
LMR	0.755	0.600	-	0.950	0.016					
L1-4 KMY	0.372	0.241	-	0.573	0.000	0.379	0.243	-	0.592	0.000
Femur KMY	0.581	0.387	-	0.873	0.009					

Lojistik regresyon (Forward LR)

Konvansiyonel sentetik DMARD (ksDMARD) kullanan ve biyolojik DMARD (bDMARD) kullanan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, boy, kilo, VKİ değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. ksDMARD kullanan grupta RF değeri bDMARD kullanan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. ksDMARD kullanan ve bDMARD kullanan gruplar arasında CCP, sedimentasyon, CRP, albümin, CRP/albümin, ürik asit, lenfosit, trombosit, monosit, PLR, LMR, kalsiyum, D-vitamini, PTH, L1-4 KMY, femur KMY değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. ksDMARD kullanan grupta nötrofil, NLR, RDW değeri bDMARD kullanan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. bDMARD ve ksDMARD kullanan hastaların demografik, laboratuvar ve KMY değerlerinin karşılaştırılması

		bDMARD			ksDMARD			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		56.4	± 15.8	59.0	57.5	± 10.3	58.0	0.829 ^t	
Cinsiyet	Kadın	10	90.9%		46	78.0%		0.324 ^{x²}	
	Erkek	1	9.1%		13	22.0%			
Boy		160.5	± 10.0	156.0	160.6	± 7.7	160.0	0.633 ^m	

Tablo 4.5. bDMARD ve ksDMARD kullanan hastaların demografik, laboratuvar ve KMY değerlerinin karşılaştırılması(devam)

Kilo	80.5	± 16.3	75.0	75.1	± 12.3	75.0	0.308	^t
BMİ	32.1	± 9.3	31.2	29.3	± 4.9	28.4	0.550	^m
RF	145.5	± 138.3	80.2	149.1	± 403.8	25.0	0.030	^m
CCP	75.4	± 75.9	43.7	66.1	± 82.5	13.0	0.248	^m
Sedimentasyon	20.8	± 11.4	21.0	22.3	± 13.7	21.0	0.968	^m
CRP	5.6	± 4.1	3.5	9.1	± 8.5	6.2	0.288	^m
Albumin	41.1	± 3.5	41.7	39.9	± 2.4	39.8	0.298	^t
CRP/Albumin	0.14	± 0.12	0.08	0.23	± 0.24	0.15	0.150	^m
Ürik Asit	5.27	± 1.39	5.40	4.86	± 1.40	4.60	0.384	^t
Nötrofil	3.50	± 1.01	3.62	4.53	± 1.57	4.26	0.040	^t
Lenfosit	2.03	± 0.67	1.73	1.98	± 0.73	1.84	0.835	^t
Trombosit	235.5	± 72.1	235.0	276.6	± 69.0	271.0	0.076	^t
Monosit	0.46	± 0.13	0.42	0.47	± 0.13	0.43	0.981	^m
NLR	1.79	± 0.57	1.67	2.54	± 1.27	2.35	0.024	^m
PLR	125.0	± 47.8	139.9	154.6	± 61.2	139.1	0.236	^m
LMR	4.2	± 1.9	4.3	4.5	± 1.9	4.1	0.698	^t
MPV	9.6	± 1.0	9.6	9.5	± 1.2	9.5	0.853	^m
RDW	14.0	± 1.7	13.3	15.1	± 2.0	15.0	0.024	^m
Kalsiyum	9.9	± 0.4	10.0	9.7	± 0.4	9.7	0.335	^t
D Vitamini	18.8	± 4.8	20.0	19.5	± 13.5	17.4	0.431	^m
PTH	74.0	± 24.7	64.0	72.7	± 33.2	63.1	0.646	^m
ALP	83.6	± 16.8	88.0	85.8	± 17.0	83.0	0.961	^m
L1-4vertebra KMY	-1.30	± 1.12	-1.90	-1.23	± 1.11	-1.10	0.839	^t
Femur total KMY	-0.21	± 0.99	-0.30	-0.01	± 1.01	-0.10	0.506	^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatoid artrit genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu immün toleransın bozulmasıyla ortaya çıkan sinoviyal inflamasyonun gelişmesi ile karakterize kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Farklı mekanizmalarla gelişen inflamasyon; kemik ve kartilaj hasarına neden olur. RA eklemlerde oluşturduğu yıkıcı hasar sonucu fonksiyon kaybına neden olurken, eşlik eden komorbid hastalıklar ve sistemik tutulumlar nedeni ile artmış morbidite ve mortaliteye yol açarak toplumlara ağır sosyoekonomik yükler getirmektedir. RA’da erken dönemde başlanan tedaviyle, oluşabilecek morbiditenin önlenilebileceği birçok çalışmayla gösterilmiştir (McInnes ve ark., 2011; Kaçar ve ark., 2005).

RA kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir, kadın:erkek oranı 4:1 olarak bildirilmiştir. RA gelişim sürecinde hormonal faktörlerin etkileri ile ilgili çok sayıda tartışma bulunmaktadır. Östrojenlerin proinflamatuvar, androjenlerin antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Straub ve ark., 2007). RA’lı erkeklerde testosteron seviyesi daha düşüktür. Tengstrand B ve arkadaşlarının yaptığı ve toplam 104 erkek RA hastası ile 99 kontrolün yer aldığı bir çalışmada hastaların kayda değer bir kısmında testosteronun hipogonadal seviyelerde olduğu saptanmıştır (Tengstrand ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda vaka grubunun %80’ini RA’lı kadın hastalar oluşturmaktadır.

C-Reaktif Protein ~23 kDa moleküler ağırlığa sahip pentamerik bir proteindir. Bu protein esas olarak hepatositlerde sentezlenir, aynı zamanda düz kas hücreleri makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositler gibi diğer hücreler tarafından sentezlenmektedir (Calabro ve ark., 2003; Pasceri ve ark., 2000). CRP önce monomerler olarak sentezlenir, hücrenin endoplazmik retinakulumunda pentamer haline getirilir. Pentamerik halde endoplazmik retinakulumda bağlı tutulur. Dinlenme durumunda CRP endoplazmik retikulumdan yavaşça salınır. Proinflamatuvar sitokinler özellikle IL-6, IL-1 ve TNF a’nın artışı ile CRP’nin sentez ve salgısı hızla stimüle olur (Macintyre ve ark., 1994). İnflamasyonla seyreden RA’da akut faz reaktanlarından olan CRP sınıflandırma kriterlerinde yerini almaktadır. Albumin insan plazmasında bulunan en önemli proteindir. Kolloid basıncın sağlanması, serbest yağ

asitleri, ilaç metabolitleri ve bilirubinin transportu gibi fonksiyonları vardır. İnflamasyon varlığında albüminin sentezi etkilenir (B. Ruot ve ark., 2002). Son yıllarda CRP/albümin oranı inflamasyonu değerlendirmek ve bazı kanserlerin prognozunu tahmin etmek için inflamatuvar belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Aksiyel iskeletin inflamasyonu ile seyreden spondilartropatide CRP/albumin oranı hastalığı değerlendirmek için kullanılan BASDAİ ve BASFİ değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Zheng ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda inflamatuvar barsak hastalığında CRP/albumin oranı hastalık aktivitesi ile güçlü bir pozitif korelasyon göstermiştir (Yi-Han Chen ve ark., 2020). İnflamasyon ve kanser arasında güçlü ilişki vardır. Tümör oluşumu sırasında inflamatuvar hücreler tümör hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve immün sistemden kaçışını kolaylaştıran bir mikroçevre oluştururlar. Yapılan çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanseri (Ting Zhou ve ark., 2015) ve kolorektal kanserde (Chun-Kai ve ark., 2021) CRP/albumin oranının yüksek olduğu görülmüştür. Preoperatif CRP/albumin oranı RCC hastalarında genel sağkalımı, kansere özgü sağkalımı ve nüksüz sağkalımı gösteren bağımsız prognostik bir belirteçtir (Tsujino ve ark., 2019). Bazı otoimmün hastalıklarda CRP/albümin oranının değerlendirildiği birkaç çalışma mevcuttur. Yang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RA hastalarında CRP/albumin oranının DAS-28 kriterleri ile korelasyonunu göstermiş olup RA hastalığının aktivite belirteci olarak CRP/albumin oranının kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Yang ve ark., 2018). Yujue H ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TNF- α , IL-6 , IL-17A sitokinlerinin mRNA ekspresyon konsantrasyonları ile akut faz reaktanları ve CRP/albumin oranlarını incelemiş olup akut faz reaktanları ve IL-17A arasında negatif korelasyon, CRP/albumin oranı ve IL-17A arasında pozitif korelasyon olduğu sonucunu elde etmişlerdir, CRP/albumin oranının Th17 hücreleri ile bağlantılı olduğu ve RA hastalık aktivitesini belirlemek için bir belirteç olarak kullanılabileceği kanısına varmışlardır (Yujue ve ark., 2020). Ataman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRP/albumin oranı ile DAS-28, sedimentasyon ve RF düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Ataman ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda literatürdeki sonuçlara benzer şekilde vaka grubunda CRP değeri ve CRP/albumin oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek , vaka grubunda albumin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı. Literatür ile uyumlu olarak elde edilen verilere göre RA hastalığında

CRP/albumin oranı hastalık aktivitesinin ve inflamasyon düzeyinin belirlenmesinde etkili bir belirteç olabilir.

TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin etkisi nedeniyle kronik inflamasyon bazı hematolojik parametrelerin seviyelerinde değişikliklere sebep olabilir (Schett ve ark., 2011). In vivo ve in vitro çalışmalarda sitokinlerin eritropoetin üretimini baskıladığı, demir homeoastasisini etkilediği, eritropoez sürecindeki aşamaları ve eritrosit yaşam süresini azalttığı gösterilmiştir. RDW, kırmızı kan hücrelerinin hacim ve boyutundaki aralığın ölçümüdür. Kemik iliğindeki eritropoez sürecindeki eritroid progenitör hücre proliferasyonu ve proeritroblast olgunlaşması bloke olursa immatür retikülositler dolaşıma çıkar, bunun sonucu olarak gelişiminin farklı aşamalarındaki hücreler nedeniyle anizositozis ve RDW oranında artış görülür (Ycas ve ark., 2015). Eritropoez süreci oksidatif stres, inflamasyon ve metabolizma anormallikleri nedeniyle bozulursa RDW değeri artar (Salvagno ve ark., 2015). Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW değeri aktif romatoid artrit grubunda remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Koca ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda RDW değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda vaka grubu aktif ve remisyon dönemi olarak ayrılmamış olup hepsini tedavi altındaki vakalar oluşturmaktaydı. Literatürde aktif inflamasyonla pozitif korelasyon gösteren RDW değeri bu nedenle bizim çalışmamızda anlamlı farklılık göstermemiş olabilir.

Romatoid artritteki kronik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler nötrofillerin kemik iliğinden dolaşıma akışını arttırır sonuç olarak nötrofil/lenfosit oranı artar (Wright ve ark., 2014; Suwa ve ark., 2000). İnflame eklemden lenfositlerin kalıcı birikimi ve artan apoptozis nedeniyle RA hastalarının periferik kanında lenfopeni görülebilmektedir (Uslu ve ark., 2015). İnflamasyonda IL-6'nın artması ile plateletlerin inflamasyon sahasına salınımı ve migrasyonu artar, inflamasyon bölgesinde aktive olur ardından yıpranırlar. Bu nedenle, inflamasyonu devam eden hastalarda MPV' deki düşüş, inflamasyon bölgesinde büyük trombositlerin aktivasyon ve tüketim yollarıyla açıklanır (Senchenkova ve ark., 2013; Kamath ve ark., 2001). Talukdar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MPV değerinin yüksek hastalık aktivitesine sahip RA hastalarında düşük hastalık aktivitesine sahip gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Talukdar ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda vaka

ve kontrol grubu arasında MPV değerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatürdeki alışmalar incelendiğinde hastalık aktivitesinin farklı fazlarında olan hastaların çalışmalara dahil edilmeleri nedeniyle farklı sonuçlar görülebilmektedir.

Zihan J ve arkadaşlarının 4 merkezin katılımı ile gerçekleşen, 1009 romatoid artrit hastasının, 170 RA dışı romatizmal hastalığı olanların, 245 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği ve verilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada NLR ve PLR oranının RA grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bu değerlerin CRP değerleri ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (Zihan ve ark., 2020). Chandrashekara ve arkadaşlarının yaptıkları gözlemsel prospektif çalışmada ise RA tanılı hastalar remisyon ve tedavi alanlar olarak gruplandırılmış, remisyon grubundakiler altı ay boyunca izlenerek sürekli remisyonunda kalanlar ve relaps yapanlar belirlenmiştir, çalışma sonuçlarına göre başlangıçtaki $NLR \leq 2$ olan RA hastalarında sürekli remisyon elde etme olasılığının arttığı görülmüştür (Chandrashekara ve ark., 2020). Robert Zwolak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NLR ve PLR oranı hastalık aktivitesine ait eklem ultrason bulgularıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Yine aynı çalışmada NLR ve PLR oranının hastalık aktivitesinin klinik (DAS-28) ve laboratuvar (CRP ve ESH) değerleri ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir (Zwolak ve ark., 2020). Dechanuwong ve arkadaşlarının 365 RA hastasını dahil ederek 4 hematolojik parametreyi (RDW, MPV, NLR,PLR) değerlendirdikleri çalışmada Hb düzeyi, NLR ve MPV'nin RA'da hastalık aktivitesi için bağımsız faktörleri olduğu, hastalık aktivitesinin Hb ve MPV seviyesi ile negatif korele , NLR seviyesi ile pozitif korele olduğu sonucuna varılmıştır (Dechanuwong ve ark., 2021). Tekeoğlu ve arkadaşlarının 102 RA hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmada NLR oranının hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği, MPV değerinin ise negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Tekeoğlu ve ark., 2016). Bizim alışmamızda vaka grubunda NLR ve PLR oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca vaka grubunda Lenfosit değeri ve LMR oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubu arasında nötrofil, trombosit, monosit, MPV, RDW düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatür ile kısmen uyumlu olan bu veriler ışığında inflamasyon ile seyreden RA hastalığında NLR ve PLR oranı hastalık aktivitesinin ve inflamasyon düzeyinin belirlenmesinde etkili bir belirteç olabilir. Çalışmamızda tüm RA hastaları tedavi altındaydı, 59 hasta sentetik DMARD,

11 hasta biyolojik DMARD kullanmaktaydı. Sentetik DMARD kullanan grupta nötrofil, NLR, RDW değeri biyolojik DMARD kullanan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Sentetik ve biyolojik DMARD kullanımının son zamanlarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde gündemde olan hematolojik parametreler üzerindeki etkilerinin çalışıldığı yeterli araştırma literatürde bulunamamıştır. Tedavi gruplarında ele alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik, iskelet bütünlüğünü korumak için osteoklastların ve osteoblastların aktivitesi arasındaki denge sayesinde sürekli olarak yeniden şekillenen dinamik bir dokudur. İmmün sistem ve kemik doku arasında sıkı bir ilişki vardır. RA'daki kronik inflamasyon kemik dokudaki fizyolojik balansı bozar, yıkım yapımından fazla olur ve kemik kaybı ile neticelenir. Kemik kaybı RA'da erken ve yaygın bir durumdur, hastalık seyri sırasında inflame ekleme bitişik periartiküler osteopeni veya aksiyal ve apendiküler iskeleti içeren genel kemik kaybı formunda görülebilmektedir. Barbara Hauser ve arkadaşlarının RA hastalarında osteoporoz prevalansını araştırdıkları çalışmada RA hastalarında osteoporoz prevalansı % 26.5 bulunmuş olup, RA'lı hastalardaki prevalans yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol kohortuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (Hauser ve ark., 2014). Haugeberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RA hastalarında kemik mineral yoğunluğunun düşüklüğü ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, kortikosteroid kullanımı, fiziksel engellilik ve RF pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur , ayrıca kemik mineral yoğunluğu femur boynunda ve total kalçada düşükken L2-4 vertebrada düşük saptanmamıştır (Haugeberg ve ark., 2000). Fassio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RA'lı premenopozal kadınlarda hem omurga hem de kalça KMY değerlerinin aynı yaştaki kontrollere göre önemli ölçüde düşük olduğu ve kemik mineral yoğunluğu düşüklüğünün femoral bölgede daha belirgin olduğu görülmüştür (Fasio ve ark., 2016). Bir başka çalışmada 50 yaş üzerindeki erkek RA hastalarının total kalça mineral yoğunluğunun yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca RA'lı erkek hastalarda düşük beden kitle indeksi, yüksek anti-CCP antikor titresini ve DAS28-ESR ile ölçülen yüksek hastalık aktivitesi osteoporoz varlığı için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (Kweon ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak vaka grubunda L1-4 vertebra KMY ve Femur KMY kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürün aksine vaka grubunda L1-4 vertebra KMY median değeri -1,2; femur

KMY median değeri -0,1 olup vertebral bölgedeki KMY azalması femura göre daha belirgin tespit edilmiştir. Kemik metabolizmasında önemli bir role sahip olan kalsiyum, D-vitamini, PTH, ALP değeri vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızın sonucuna göre, RA hastalığında CRP/albumin oranı ile hematolojik parametrelerden olan NLR ve PLR oranı hastalık aktivitesinin ve inflamasyon düzeyinin belirlenmesinde etkili bir belirteç olabilir. Medikal tedavi farklılıklarının hematolojik parametreler üzerinde oluşturduğu etkiyi tespit edebilmek için literatür verileri yetersiz olup yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Romatoid artrit sekonder osteoporoza neden olması nedeniyle hastaların periyodik klinik kontrollerinde kemik mineral yoğunluğunun takibi ve koruyucu önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneklem boyutumuz küçüktür. Retrospektif bir çalışma olarak tasarladığımız için hastalık aktivitesinin klinik belirteci olan DAS-28 skoru çalışmaya dahil edilememiştir. Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde klinik belirteçler eksik kalmış olup akut faz reaktanlarını içeren laboratuvar belirteçler yer almıştır. Hastanın hematolojik parametrelerinde RDW'yi etkileyebilecek anemi paneli (demir, B12 ve folat) dahil edilmemiştir. Sentetik ve biyolojik DMARD alan hastalar homojen dağılım göstermemektedir.

6. KAYNAKLAR

- Ahmed SA, Dauphinee MJ, Talal T. The effects of short term administration of sex hormones in normal and autoimmune mice. *Fed Proc.* 1984; 134 (1) 204-210
- Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13(5):899-902.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
- Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(3):368-78.
- Ankara Üniversitesi Romatoloji Kliniği. (internet) Ankara. Kınık G.p.124-140. (cited 2018 Jan 28) ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Romatoid-Artrit
- Ataman Ş, Sunar İ, Serum C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Rheumatoid Arthritis and its Relationship With Disease Activity, Physical Function, and Quality of Life'' *Arch Rheumatol* 2020;35(2):247-253
- Aur  l M , Machuca-Gayet I and Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology Rewiev. *Biomolecules.* 2020;11(1):48.
- Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1184-91.
- Bartl R, Frisch B, Bartl C. Osteoporozun Tanımı. Tan AA, Osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Ortadogu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.S, 2006: 24-29.
- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75:330.
- Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46(10):757
- Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720x19844632.
- Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(5):251–259.

Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*, 2007;9(1): 1-7.

Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis, *Annals of the rheumatic diseases*, 2000;59(11), pp. 841– 849.

Burmester GR et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann rheum dis*. 2014;73(1), pp. 69–74.

Byberk VP. Nonimmunosuppressive disease-modifying antirheumatic disease In:Hocberg MC,Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, *Rheumatology*, 6.th Edition Elsevier Mosby, Philadelphia; 2015, pp.434-42

Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003;108(16):1930–2

Can G, Akkoç N. TNF inhibitors: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab]. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2015;8(3):32-9.

Carty DM. Synovial Fluid: Arthritis and Allied Conditions. McCarty D and Koopman W. Editors. 1993; p.63-8

Cassandra A, Thomas AE. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001; p.3-20.

Catrina AI, Af Klint E, Ernestam S, Catrina S, Makrygiannakis D, Botusan Ir, Klareskog L, Ulfgren AK. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:76-81.

Cecilia P, Chung S, Anthony S. Corticosteroids Updated 2003. *Specialist in care &Research* 2003;115-123.

Chandrashekara S, Lingaraju DC, Renuka P, Anupama KR. Potential of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting sustained remission in rheumatoid arthritis compared to other immune activation markers. *Indian J Med Res* 152. 2020;152(3):234-243.

Chen YH , Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huan ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;3467419.

Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4):286– 291.

Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1736.

Cornish AL, Campbell IK, McKenzie BS, Chatfield S, Wicks IP. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):554-9

Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1951.

Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis and from normal patient; semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1047-1054.

Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, Gabriel SE. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American heart journal*, 2013;166(4), 622-628.

Daha NA, Kurreeman FA, Marques RB. Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1255-60.

De Almeida DE, Ling S, Pi X, Hartmann- Scruggs AM, Pumpens P, Holoshitz J. Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J Immunol* 2010;185(3):1927-34.

De Quattro K, Imboden J. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):561-571.

De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, et al: Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2323.

Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):231-7.

Dechanuwong P, Phuanudom R. Hematological parameters as a predictor of disease remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Med Surg(Lond)*. 2021;72:103085.

Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatology international*. 2019;39(8), 1331-1341.

Ergin S. Romatoid Artrit. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 3.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p.1803-13.

Fabien N, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:40.

Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983;42(5):545-9.

Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, Dartizio C, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. The negative bone Effects of the Disease and of Chronic Corticosteroid Treatment in Premenopausal Women Affected by Rheumatoid Arthritis. *Reumatismo*. 2016;68(2):65-71.

Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet* 2013; 9:e1003444.

Fleischmann R et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6), pp. 495–507.

Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort or cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):617-22.

Fresko İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. *Turkiye Klin J Intern Med Sci*. 2006;2(25):7–11.

Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 1:i61.

Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2015;353(11), pp. 1114–1123.

Gerber NJ, Dixon ASJ. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Semin Arthritis Rheum*. 1974;3(4):323-348

Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Nanes MS. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*. 2002;277(4):2695-701.

Gizinski AM, Fox DA. T cell subsets and their role in the pathogenesis of rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):204

Goto T, Yamaza T, Tanaka T. Cathepsins in the osteoclast. *J Electron Microsc*. 2003;52:551-558.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810

Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*. 2000;43:250-258.

Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11), 1205-1213.

Guesens PP et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1772–1777.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Chapt. 79. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.978-92.

Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(7):930-4.

Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JJ, Kvien TK. Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from 394 Patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522–530.

Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and Clinical Prediction of Osteoporosis in a Contemporary Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis *Rheum.* 2014;53:1759–1766.

Heijde DMFMV Der, Leeuwen MAV, Riel PLCMV, Koster AM, Hof MAV, Rijswijk MHV, et al. Biannual Radiographic Assessments of Hands and Feet in a Three-Year Prospective Followup of Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):26-34.

Hou WS, Li Z, Gordon RE, Chan K, Klein MJ, Levy R, Keyszer M, Keyszer G, Bromme D. Cathepsin K is a critical protease in synovial fibroblast-mediated collagen degradation. *Am J Pathol.* 2001;159:2167-2177.

Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3) p.900–907.

Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, Criswell LA. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3087-94.

Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(12):1195-202.

Jou JM. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR). In: *Laboratory Hematology Practice*. 1st ed. Blackwell Publishing;2012 p:638-646.

Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005;24(3):212-4.

Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Practice and Research: Clin Rheumatol.* 2003;17(5):863-75.

Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification, *Eur. Heart J.* 2001;22(17):1561-71.

Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.

Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3458

Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.

- Koca TT, Arslan A, Çiledağ Özdemir F, Berk E. The importance of red cell distribution width and neutrophillymphocyte ratio as a new biomarker in rheumatoid arthritis. *The European Research Journal* 2019;5(1):98-103
- Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, Kim K, Kim Y, Kim GT, Lee SG. Male Patients with Rheumatoid Arthritis Have an Increased Risk of Osteoporosis: Frequency and Risk Factors. *Medicine*. 2018;97(24):e11122.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early versus delayed treatment in patients with recentonset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111:446-451.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903– 911. 38.
- Lee HN, Kim YK, Kim GT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of 12-week treatment response and drug persistence of anti-tumor necrosis factor-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):859-868.
- Lehtinen JT, Kaarela K, Ikävalko M, Kauppi MJ, Belt EA, Kuusela PP, et al. Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol*. 2001;28(1):70-4.
- Li S, Kaur P, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):787-91
- Li S, Zou J, Liu C, et al. Baseline derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for non-colorectal gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint blockade. *Clin Immunol*. 2020;212:e108345.
- Liao CK, Yu YL, Lin YC, Hsu YJ, Chern YJ, Chiang JM and You JF. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and metaanalysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):139.
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):196– 201.
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):196-201.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedweld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):159
- Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1597-603

- Macintyre S, Samols D, Dailey P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. *J Biol Chem.*1994; 269(39):24496–503.
- Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018;70(4):212-24.
- Marx JJ. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002;15(2):411-26.
- Matteson E, Davis J. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. In *Mayo Clinic Proceedings.* 2012;87(7):659-673
- Mcgavin DDM, Williamson J, Forrester J V., Foulds WS, Buchanan WW, Dick WC, et al. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(3):192-226.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
- McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(3):156-63.
- Mimori.T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern. Med.* 2005;44(11):1122-1126.
- Morvan J, Berthelot JM, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Le HenaffBourhis C, Hoang S, et al. Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10-year cohort. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2428-34.
- Nikolaus S, Bode C, Taal E, Van De Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2013;65(7):1128-46.
- O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-1291.
- Okabe I, Kikuchi T, Mogi M, Takeda H, Aino M, Kamiya Y, et al. IL-15 and RANKL play a synergistically important role in osteoclastogenesis. *J Cell Biochem.* 2017;118(4):739-47.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-81.
- Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull.* 1995;51(2):267-85.
- Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3684-92.

- Paradowska A, Masliniski W, Grzybowska-Kowalczyk A, Lacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007;55(5):329-34.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.
- Pfaller B, Pupco A, Leibson T, Aletaha D, Ito S. A critical review of the reproductive safety of Leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):607-12.
- Pourafkari L, Choi C, Grajehdaghi R, Dosluoğlu H, Nader D. Neutrophil-lymphocyte ratio is a marker of survival and cardiac complications rather than patency following revascularization of lower extremities. *Vasc Med*. 2018;23(5):437-444.
- Ramwadhoebe TH et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019;58(6):1075-1085.
- Rieman DJ, McClung HA, Dodds RA, Hwang SM, Holmes MW, James IE, Drake FH, Gowen M. Biosynthesis and processing of cathepsin K in cultured human osteoclasts. *Bone*. 2001;28:282-289
- Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2005;72(6):1037–1047.
- Ruot B, Béchereau F, Bayle G, Breuillé G, and Obled C. The response of liver albumin synthesis to infection in rats varies with the phase of the inflammatory process. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102(1):107-14.
- Saag KG, Gim GT, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86-105.
- Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):191-209; quiz 210-2.
- Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
- Schett G, Teitelbaum SL. Osteoclasts and arthritis. *J Bone Miner Res* 2009;24(7):1142-6
- Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP, Hazenberg MP, Laman JD. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2160-8.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *The N Engl J Med*. 2006;355(7):704-12.

Seeman E, Delmas PD. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354(21):2250-61.

Senchenkova EY, Komoto S, Russell J. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am. J. Pathol.* 2013;183(1):173-81.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977.

Söderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: Relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(3):185-8.

Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(10):602–611.

Stepniak BT, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2020;9(9):2760.

Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(6):623-33.

Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28(5):521-74.

Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(6):H2954-60.

Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidyl arginine deaminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395.

Symms DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clinical Rheumatol.* 2002;16:707-22

Şenocak D. Sentetik Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016. p.629-37.

Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KP, van de Geest DA, Overbeek M, Bennett BL, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1897-907.

Takagi H, Ishiguro N, Iwata H et al. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol* 2000;27:1638.

Talmage DW, Talmage RV. Calcium homeostasis: how bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7(2):108-12.

Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. A study on association between common haematological parameters and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(1):EC01-EC04.

Tekeoglu I, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi IH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19(11):1078–1082.

Telci A. Bağ Dokusu. Gürdöl F, editör. *Tıbbi Biyokimya*. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2021. p.614-5.

Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology(Oxford)* 2002;41(3):285-9.

Thalayasingam N, Isaac JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2011;25:549-67

Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: in-volvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(6):457-75.

Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin* 2015;33(3):361-71.

Tsujino T, Komura K, Hashimoto T et al. C-reactive protein-albumin ratio as a prognostic factor in renal cell carcinoma -A data from multi-institutional study in Japan. *Urol. Oncol.* 2019;37(11):812.e1-812.e8.

Uslu AU, Küçük A, Sahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, Bağcaci S, Küçüksen S. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015;18,731–735.

Van Der Linden MPM, Van Der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TWJ, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2232-41.

Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EWN, Toes REM, Huizinga TWJ, Van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic 55 citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):53-60.

Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1797-807.

W. Yang, W. H. Zhang, H. Q. Ying et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018; 62:293-298.

Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL/RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006;12(1):17-25.

Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-52.

Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.

Weinblatt, M. E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis rheum*. 2003;48(1):35-45.

Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anticitrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456.

Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis. A relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med* 1981;141(5):615-9.

Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1996;44:13–22.

Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology*. 2014;53(7):1321-31.

Yang W, Zhang W, Ying H et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int. Immunopharmacol*. 2018;62:293-298.

Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(1):89

Yasuda Y, Kaleta J, Brömme D. The role of cathepsins in osteoporosis and arthritis: Rationale for the design of new therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(7): 973–993.

Ycas JW, Horrow JC, Horne B. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: a biomarker of hypoxemia? *Clin Chim Acta*. 2015;448

Yujue H , Jifeng T , Bodeng W, Bin Y, Qishui O, Jinpiao L. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2020;500:149-154.

Zabotti A, Errichetti E, Zuliani F, Quartuccio L, Sacco S, Stinco G, et al. Early psoriatic arthritis versus early seronegative rheumatoid arthritis: role of dermoscopy

combined with ultrasonography for differential diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45(5):648-54

Zheng Z., Yukai H., Yuqi L., Junming C., Meng L., Qidang H., Shaoling Z., Xin G., Weiming D., Tianwang L., Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Dis Markers*. 2021;6642486.

Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, Fang W, Qin T, Ma Y, Yang Y, He X, Zhao Y, Huang Y, Zhao H, Zhang L. Ratio of C-Reactive Protein/ Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015;5:10481.

Zihan J, Gaojun C, Ping Z, Xiaohong L, Shuang Y, Lin Z, Min R, Qiang W, Xiaolong Y. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: A multicenter retrospective study. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):e23569.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 09.02.2022-102094



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-102094-12
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

09.02.2022

Sayın Prof. Dr. Kemal NAS

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

İlgi : 17.01.2021 tarihli 12 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğumuz "Romatoid Artrit Hastalarında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Die belgie, gheveel elektroniek leere die levenswijze.

Revised: 10/10/2010

Enlace Tello: <https://trello.com/x/4k9d2p/c/1811PzP-CCE17002tello-2018>

ÖZGEÇMİŞ

Adı	AYŞENUR	Soyadı	FELEKOĞLU AYDENİZ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ		2014
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1 PRATİSYEN HEKİM			
2 ASİSTAN HEKİM			
3 ASİSTAN HEKİM			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	ORTA	İYİ