



**T.C.**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ULTRASONOGRAFİK  
FEMORAL KARTİLAJ KALINLIĞI İLE SERUM FOLLİSTATİN-LİKE  
PROTEİN 1 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. EMİNE EVİZ SELÇUK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR 2019**





**T.C.**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ULTRASONOGRAFİK  
FEMORAL KARTİLAJ KALINLIĞI İLE SERUM FOLLİSTATİN-LİKE  
PROTEİN 1 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. EMİNE EVİZ SELÇUK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**

**DOÇ. DR. MEHTAP BOZKURT**

**DİYARBAKIR 2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e ve diğer tüm HOCALARIM'a,

Tezimin yazılması aşamasında fikirleri ile bana yardımcı olan ve yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Mehtap BOZKURT'a,

Birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım ve tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ÇALIŞANLARIN'a,

Bu süreçte her zaman yanımda olan ANNEME, BABAMA, KARDEŞLERİME, EŞİME ve biricik OĞLUMA saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Romatoid artrit (RA); simetrik, eroziv sinovitle seyreden ve bazen multisistem organ tutulumu ile karakterize etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Oluşan sinovit eklemde deformasyona ve kalıcı sakatlığa yol açar. FSTL-1, özellikle mezenkimal kökenli hücrelerden eksprese edilen ekstrasellüler bir glikoproteindir. Fonksiyonu hâlâ belirsiz olsa da proinflamatuvar rolü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bazı çalışmalarda FSTL-1'in RA ve diğer otoimmün hastalıklarda oluşan artrit patogenezinde önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FSTL-1'in kıkırdak üzerinde de etkileri olup hem yapım hem de yıkımda rol aldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmaya, 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ni karşılayan 56 hasta ve 34 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların değerlendirilmesinde; WBC (Beyaz Küre Sayısı), HGB (hemoglobin), sedimentasyon, CRP (C-Reaktif Protein), Beck Depreyon Ölçeği, Sağlık Değerlendirme Ölçeği (HAQ), Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOL-RA), Nottingham Sağlık Profili anketleri dolduruldu. Ayrıca hastalarda DAS-28 hastalık aktivite skoru hesaplandı.

Serum follistatin-like protein 1 (FSTL-1) düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile ölçüldü. Her iki dizde femoral kartilaj kalınlığı ölçümü lateral femur kondil (LFC), interkondiler alan (İCA) ve medial femur kondil (MFC) yerlerinden lineer prob kullanılarak yapıldı.

Serum FSTL-1 düzeyi RA hastalarında kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. FSTL-1 ile hastalık aktivite belirteçleri olan sedimentasyon, CRP, DAS-28 arasında korelasyon saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun femoral kartilaj kalınlığı karşılaştırıldığında; sağ FLC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol MFC, sol İCA kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha inceydi. Sağ FLC, sağ MFC, sol LFC, sol MFC inceliği istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Hastalarda serum FSTL-1 düzeyi ve femoral kartilaj kalınlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; FSTL-1 düzeyi ile sağ LFC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol MFC, sol İCA ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hastaların FSTL-1 düzeyi ile HAQ, QOL-RA, Beck Depresyon Ölçeği ve Nottingham Sağlık Profili skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; romatoid artitte FSTL-1 düzeyi ve kartilaj kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık ve hastalarda FSTL-1'in kıkırdak üzerindeki etkisine ilişkin bir korelasyon saptamadık. Çalışmamızdaki parametrelerin, romatoid artrit hastalığının patogenezinde, klinik seyri ve takibinde kullanılıp daha iyi anlaşılması için ileri ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: follistatin-like protein 1, Romatoid artrit, femoral kartilaj



## **ABSTRACT**

Rheumatoid arthritis (RA); symmetrical, erosive synovitis and sometimes characterized by multisystem organ involvement is an autoimmune disease with unknown etiology. The resulting synovitis leads to deformation of the joint and permanent disability. FSTL-1 is an extracellular glycoprotein expressed from cells of mesenchymal origin. Although its function is still uncertain, its proinflammatory role has been demonstrated in several studies. FSTL-1 has been shown to be an important mediator in the pathogenesis of RA and other autoimmune diseases and the occurrence of arthritis. In addition some studies have also shown that FSTL-1 has an effect on cartilage and has been involved in both production and destruction.

The study included 56 patients and 34 healthy volunteers who met the 2010 ACR / EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. In the evaluation of patients; WBC (White Blood Cell Count), HGB (hemoglobin), sedimentation, CRP (C-Reactive Protein), Beck Depression Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Quality of Life Rheumatoid Arthritis Scale (QOL-RA), Nottingham Health Profile were completed. DAS-28 disease activity score was also calculated in patients.

Serum follistatin-like protein 1 (FSTL-1) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The femoral cartilage was measured in both knees using linear probe from the lateral femur condyle (LFC), intercondylar area (ICA) and medial femur condyle (MFC).

Serum FSTL-1 levels were significantly lower in RA patients than in controls. There was no correlation between FSTL-1 and disease activity markers sedimentation, CRP, DAS-28.

When femoral cartilage thickness of the patient and control groups were compared; right FLC, right MFC, right ICA, left LFC, left MFC, left ICA thickness were thinner in the patient group compared to the control group. Right FLC, right MFC, left LFC, left MFC thinness were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

When the relationship between serum FSTL-1 level and femoral cartilage thickness was examined; There was no correlation between FSTL-1 level and right LFC, right MFC, right ICA, left LFC, left MFC, left ICA measurements.

There was no correlation between FSTL-1 levels and HAQ, QOL-RA, Beck Depression Scale and Nottingham Health Profile scores.

As a result; We investigated the relationship between FSTL-1 level and cartilage thickness in rheumatoid arthritis and we did not find any correlation between the effects of FSTL-1 on cartilage in patients. In order to better understand the parameters of our study in the pathogenesis, clinical course and follow-up of rheumatoid arthritis disease, further and extensive studies are needed.

Keywords: follistatin-like protein 1, Rheumatoid arthritis, femoral cartilage



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                      | i    |
| ÖZET.....                                          | ii   |
| ABSTRACT.....                                      | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                   | vi   |
| KISALTMALAR.....                                   | ix   |
| TABLolar .....                                     | xiii |
| GRAFİKLER.....                                     | xiv  |
| ŞEKİLLER .....                                     | xv   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3    |
| 2.1.ROMATOİD ARTRİT TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 3    |
| 2.2.1.Genetik Faktörler.....                       | 3    |
| 2.2.2.Enfeksiyöz Ajanlar .....                     | 4    |
| 2.2.3.Cinsiyet ve Hormonal Faktörler .....         | 5    |
| 2.3.PATOGENEZ-PATOLOJİ .....                       | 5    |
| 2.3.1.Sinovyal Patoloji .....                      | 6    |
| 2.3.2. Kıkırdak ve Kemik Patolojisi.....           | 8    |
| a-) Kıkırdak Patolojisi: .....                     | 8    |
| b-)Kemik Patolojisi: .....                         | 8    |
| 2.3.3.Tendon ve Bağ Patolojisi .....               | 9    |
| 2.4.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR .....               | 10   |
| 2.4.1.Eklem Tutulumu .....                         | 10   |
| a-) El: .....                                      | 11   |
| b-) El bileği: .....                               | 11   |
| c-) Dirsek: .....                                  | 12   |

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| d-) Omuz: .....                                                                  | 12        |
| e-) Ayak: .....                                                                  | 12        |
| f-) Diz: .....                                                                   | 12        |
| g-) Kalça: .....                                                                 | 12        |
| h-) Omurga: .....                                                                | 12        |
| ı-) Diğer eklemler: .....                                                        | 13        |
| <b>2.4.2.Eklem Dışı Tutulumları.....</b>                                         | <b>13</b> |
| a-) Cilt tutulumu: .....                                                         | 14        |
| b-) Hematolojik tutulum: .....                                                   | 14        |
| c-)Göz tutulumu: .....                                                           | 15        |
| d-)Böbrek tutulumu: .....                                                        | 15        |
| e-) Kardiyovasküler tutulum: .....                                               | 15        |
| f-) Gastrointestinal tutulum: .....                                              | 16        |
| g-) Pulmoner tutulum: .....                                                      | 16        |
| h-)Nörolojik tutulum: .....                                                      | 17        |
| ı-)Osteoporoz ve fraktür .....                                                   | 17        |
| <b>2.5.LABORATUVAR BULGULARI.....</b>                                            | <b>17</b> |
| <b>2.6.GÖRÜNTÜLEME .....</b>                                                     | <b>18</b> |
| 2.6.1.Konvansiyonel Radyografi .....                                             | 19        |
| 2.6.2.Manyetik Rezonans (MR) .....                                               | 19        |
| 2.6.3.Ultrasonografi.....                                                        | 20        |
| 2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi (BT).....                                           | 20        |
| <b>2.7.TANISI .....</b>                                                          | <b>21</b> |
| 2.7.2.Hastalık Aktivitesi .....                                                  | 24        |
| 2.7.1.Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi .....                                  | 24        |
| <b>2.8.TEDAVİSİ .....</b>                                                        | <b>26</b> |
| 2.8.1.Non-farmakolojik Tedavi .....                                              | 26        |
| 2.8.2.Farmakolojik Tedavi .....                                                  | 26        |
| a-) Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ).....                                | 26        |
| b-)Glukokortikoidler .....                                                       | 27        |
| c-)Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD) |           |
| .....                                                                            | 27        |
| -Metotreksat: .....                                                              | 27        |
| -Hidroksiklorokin: .....                                                         | 28        |
| -Sülfasalazin (SSZ):.....                                                        | 28        |

|                                            |           |
|--------------------------------------------|-----------|
| -Leflunomid: .....                         | 28        |
| d-)Biyolojik DMARD.....                    | 29        |
| e-)Hedefe Yönelik Sentetik DMARD .....     | 30        |
| -Tofacitinib: .....                        | 30        |
| f-)Diğer tedaviler.....                    | 30        |
| <b>2.9.FOLLİSTATİN-LİKE PROTEİN 1.....</b> | <b>30</b> |
| <b>3.MATERYAL VE METOD .....</b>           | <b>32</b> |
| <b>3.1 HASTA SEÇİMİ.....</b>               | <b>32</b> |
| <b>3.2. KLİNİK VERİLER .....</b>           | <b>33</b> |
| <b>3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>     | <b>35</b> |
| <b>4.BULGULAR .....</b>                    | <b>36</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                    | <b>45</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>           | <b>51</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR.....</b>                    | <b>52</b> |

## KISALTMALAR

|                  |                                             |
|------------------|---------------------------------------------|
| <b>AA:</b>       | Amiloid A                                   |
| <b>ACPA:</b>     | Anti Sitrülinlenmiş Protein Antikor         |
| <b>ACR:</b>      | American Collage of Rheumatology            |
| <b>ANCA:</b>     | Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar         |
| <b>Anti-CCP:</b> | Anti Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikor  |
| <b>AS:</b>       | Ankilozan Spondilit                         |
| <b>BH:</b>       | Behçet Hastalığı                            |
| <b>BDÖ:</b>      | Beck Depresyon Ölçeği                       |
| <b>BT:</b>       | Bilgisayarlı Tomografi                      |
| <b>CDAI:</b>     | Klinik Hastalık Aktivite İndeksi            |
| <b>COX:</b>      | Siklooksijenaz                              |
| <b>CRP:</b>      | C-Reaktif Protein                           |
| <b>DAS-28:</b>   | 28 Eklem Hastalık Aktivitesi Skoru          |
| <b>DİF:</b>      | Distal İnterfalangeal Eklem                 |
| <b>DMARD:</b>    | Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç |
| <b>DNA:</b>      | Deoksiribo Nükleik Asit                     |
| <b>EBSH:</b>     | Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı         |
| <b>EBV:</b>      | Epstein-barr Virüs                          |
| <b>ELİSA:</b>    | Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay           |
| <b>ESH:</b>      | Eritrosit Sedimentasyon Hızı                |
| <b>EULAR:</b>    | European League Against Rheumatism          |

|                   |                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>FRP:</b>       | Follistatin Related Protein                                   |
| <b>FSTL-1:</b>    | Follistatin- Like Protein 1                                   |
| <b>GM-CSF:</b>    | Granulosit Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör                |
| <b>HAQ:</b>       | Sağlık Değerlendirme Anketi                                   |
| <b>HDL:</b>       | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                                 |
| <b>HGB:</b>       | Hemoglobin                                                    |
| <b>HLA:</b>       | İnsan lökosit antijeni                                        |
| <b>HRCT:</b>      | Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi                    |
| <b>IFN-gama:</b>  | İnterferon gama                                               |
| <b>Ig:</b>        | İmmunglobulin                                                 |
| <b>IL:</b>        | İnterlökin                                                    |
| <b>İAH:</b>       | İnterstisyel Akciğer Hastalığı                                |
| <b>İCA:</b>       | İnterkondiler Alan                                            |
| <b>JAK:</b>       | Janus Kinaz                                                   |
| <b>JAK/STAT3:</b> | Janus kinaz/ Signal Transducer and Activator of Transcription |
| <b>sJIA:</b>      | Sistemik Jüvenil İdiopatik Artrit                             |
| <b>JRA:</b>       | Jüvenil Romatoid Artrit                                       |
| <b>LDL:</b>       | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                                  |
| <b>LFC:</b>       | Lateral Femoral Kondil                                        |
| <b>MAPK:</b>      | Mitogen-activated Protein Kinaz                               |
| <b>MAS:</b>       | Makrofaj Aktivasyon Sendromu                                  |
| <b>M-CSF:</b>     | Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör                                |

|                |                                          |
|----------------|------------------------------------------|
| <b>MHC:</b>    | Majör Histokompatibilite Kompleksi       |
| <b>MKF:</b>    | Metakarpofalangeal Eklem                 |
| <b>MMP:</b>    | Matriks Metalloproteinaz                 |
| <b>MRG:</b>    | Manyetik Rezonans Görüntüleme            |
| <b>mRNA:</b>   | Mesajcı Ribonükleik Asit                 |
| <b>MTF:</b>    | Metatarsofalangeal Eklem                 |
| <b>MTX:</b>    | Metotreksat                              |
| <b>NF-κB:</b>  | Nükleer Faktör-κB                        |
| <b>NHP:</b>    | Nottingham Sağlık Profili                |
| <b>NSAİİ:</b>  | Non-steroidal Antiinflatuar İlaç         |
| <b>NSİP:</b>   | Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni         |
| <b>NO:</b>     | Nitrik oksit                             |
| <b>OA:</b>     | Osteoartrit                              |
| <b>PGE2:</b>   | Prostoglandin E2                         |
| <b>PİF:</b>    | Proksimal İnterfalangeal Eklem           |
| <b>PM/DM:</b>  | Polimyojit/Dermatomyozit                 |
| <b>PMR:</b>    | Polimiyaljiya Romatika                   |
| <b>PsA:</b>    | Psöriatik Artrit                         |
| <b>PTH:</b>    | Parathormonu                             |
| <b>PTPN22:</b> | Tirozin Protein Fosfataz Non-Reseptör 22 |
| <b>RA:</b>     | Romatoid Artrit                          |
| <b>RANKL:</b>  | Nükleer Faktör-B Ligand                  |

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>ReA:</b>      | Reaktif Artrit                                                 |
| <b>RF:</b>       | Romatoid Faktör                                                |
| <b>SDAI:</b>     | Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi                     |
| <b>SLE:</b>      | Sistemik Lupus Eritematozis                                    |
| <b>SSc:</b>      | Sistemik Skleroz                                               |
| <b>SSZ:</b>      | Sülfasalazin                                                   |
| <b>TGF-beta:</b> | Transforming Growth Factor-beta                                |
| <b>TNF-alfa:</b> | Tümör Nekroz Faktör alfa                                       |
| <b>TSC-36:</b>   | Transforming growth faktör (TGF) $\beta$ 1-stimulated clone 36 |
| <b>UDPGD:</b>    | Uridin Difosfolukoz Dehidrogenaz                               |
| <b>UIP:</b>      | Usual İnterstisyel Pnömoni                                     |
| <b>UK:</b>       | Ülseratif Kolit                                                |
| <b>USG:</b>      | Ultrasonografi                                                 |
| <b>VAS:</b>      | Visüel Analog Skalası                                          |
| <b>VKİ:</b>      | Vücut Kitle İndeksi                                            |
| <b>WBC:</b>      | Lökosit                                                        |

## TABLÖLAR

### Sayfa No

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri .....                                                 | 22 |
| Tablo 2. 2010 EULAR/ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri .....                                           | 22 |
| Tablo-3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....                                                   | 36 |
| Tablo-4. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri .....                                                      | 37 |
| Tablo-5. Hastaların RF (+) ve Anti-CCP (+) yüzdeleri .....                                                       | 37 |
| Tablo-6. Hastaların kullandığı ilaçlar.....                                                                      | 38 |
| Tablo-7.Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....                               | 39 |
| Tablo-8.Hasta ve kontrol grubunda femoral kartilaj kalınlığı değerlerinin karşılaştırması .....                  | 40 |
| Tablo-9. Hasta grubunda FSTL-1 ile Femoral Kartilaj Kalınlığı Arasındaki İlişki .....                            | 42 |
| Tablo-10.Kontrol grubunda FSTL-1 ile Femoral Kartilaj Kalınlığı Arasındaki İlişki.....                           | 42 |
| Tablo-11. FSTL-1 düzeyinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi...                                      | 43 |
| Tablo-12. FSTL-1 düzeyinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi...                                      | 43 |
| Tablo-13.Hastaların FSTL-1 düzeyi ile yaşam kalitesi, fonksiyonel ve psikolojik durumları arasındaki ilişki..... | 44 |



## GRAFİKLER

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik-1. Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum FSTL-1 düzeyi.....                 | 39 |
| Grafik-2. Hasta ve kontrol grubunda ortalama sağ diz femoral kıkırdak kalınlığı ..... | 41 |
| Grafik-3. Hasta ve kontrol grubunda ortalama sol diz femoral kıkırdak kalınlığı ..... | 41 |



## ŞEKİLLER

### Sayfa No

Şekil 1. Femoral kıkırdak ölçümlerini gösteren ultrasonografik görüntü (suprapatellar aksiyal görünüm). (LC: lateral kondil, IC: interkondiler alan, MC:medial kondil, F: femur) ..... 34



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); simetrik, eroziv sinovitle seyreden ve bazen multisistem organ tutulumu ile karakterize etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır <sup>1</sup>. RA en sık görülen inflamatuvar eklem hastalığı olup, dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkilemektedir <sup>2</sup>.

Eklemdeki sinovyal inflamasyon nedeniyle oluşan pannus dokusu önemli derecede kıkırdak bozulmasına ve eklem deformasyonlarına neden olur ve oluşan deformasyonlar kalıcı sakatlığa yol açar <sup>3</sup>. Hastalığın erken tanısı ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir ve hastalığın tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Follistatin-like protein 1 (FSTL-1) özellikle mezenkimal hücrelerden salınan bir glikoproteindir. Makrofaj ve fibroblastlarda FSTL-1'in aşırı ekspresyonu interlekin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekrozis faktör a (TNFa) ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini artırır ve ciddi artritlere neden olur. FSTL-1'in nötralizasyonun, interferon (IFN)- $\gamma$  ve kemokin üretimini inhibe ederek artriti iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>4-6</sup>.

RA'lı hastaların sinovyal dokularında FSTL-1 gen ekspresyonunun arttığı saptanmış ve RA'nın yanı sıra, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, sistemik sklerozis ve polimiyozit/dermatomiyozit gibi çeşitli otoimmün hastalığı olan hastalarda serum FSTL-1 düzeylerinde de anlamlı artış görülmüştür <sup>7</sup>. Ayrıca tedavi ve klinik iyileşme sonrasında RA hastalarının serum FSTL-1 seviyelerinde anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir.

FSTL-1'in kıkırdak ve kemik üzerindeki etkileri ise tam olarak bilinmemekle beraber hâlâ araştırılmaya devam ediliyor. Farelerde, FSTL1'in homozigot kaybı ekstremitelerin gelişimi, aksiyel iskelet, sesamoid kemik ve trakeal halkaların kıkırdak oluşumu dahil olmak üzere çeşitli iskelet kusurlarına yol açar <sup>8</sup>. Yapılan bir çalışmada, FSTL-1 mRNA'nın fare modelinde erken artrit oluşumu sırasında yüksek regülasyonu keşfedilmiş ve bu artışın belirgin olarak sinovyal pannus ve erozyona uğrayan kemiğin arasında olduğu görülmüştür <sup>5</sup>. Ancak başka bir fare modeli çalışmasında ise FLST-1'in eklem iltihabı ve kıkırdak yıkımındaki iyileştirici etkileri olduğu saptanmıştır <sup>9</sup>. Ayrıca FSTL-1'in kondrosit proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks moleküllerinin

farklılaşmasını ve ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici mekanizmanın önemli bir bileşeni olduğu da gösterilmiştir <sup>10</sup>.

Ultrasonografik femoral kartilaj kalınlığı (eklem kıkırdak kalınlığı) ölçümü, inflamatuvar artritte yapısal eklem hasarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ek olarak, kıkırdak hasarının değerlendirilmesi, hastalığın ilerlemesinin izlenmesi ve potansiyel olarak terapötik tepkinin değerlendirilmesi için de kullanılan noninvaziv bir yöntemdir.

Bu çalışmada amacımız; RA hastalarının serum FSTL-1 düzeylerinin femoral kartilaj hasarıyla ilişkisini sağlıklı grupla karşılaştırılarak değerlendirmektir. Serum FSTL-1 düzeyleri ve eklem hasarı arasında anlamlı ilişki bulunması halinde; ileride RA hastalarında FSTL-1'in hastalığın progresyonun önlenmesinde yeni terapötik hedefler arasına girmesini ve takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlayabilir. Ayrıca RA hastalığının progresyon ve takibinde noninvaziv bir yöntem olan ultrasonografik femoral kartilaj kalınlığı ölçümü de bize iyi bir yol gösterici olabilir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.ROMATOİD ARTRİT TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

Romatoid artrit etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamış, genellikle sinovyal eklem ve çevresini etkileyen kronik ve progresif seyirli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalıkta oluşan sinovyal inflamasyon kartilaj yıkımı, kemik erozyonları gibi eklem deformasyonlarına neden olmaktadır. Hedef sinovyum olmasına rağmen eklem dışı tutulumlar da görülmektedir <sup>11</sup>.

RA, yetişkinde yıllık yaklaşık olarak 3/10.000 insidansta ve dünya çapında yaklaşık %1 prevalansta görülen yaygın bir hastalıktır <sup>12</sup>. Kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha fazla etkilenir. RA her yaş hastada ortaya çıkabilmektedir. En sık görüldüğü yaş 30-50 yaş arasındadır ve kadınlarda sürekli olarak daha yüksek oranda görülmesi nedeniyle, 65 yaş üstü kadınlarda RA prevalansı %5 kadardır <sup>13,14</sup>. Yetişkinlerde yaşam boyu RA riski kadınlar için %3,6 ve erkekler için %1,7 dir <sup>15</sup>.

### **2.2.ETYOLOJİSİ**

RA etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı kompleks ve multifaktöryel bir etyoloji söz konusudur <sup>11</sup>.

#### **2.2.1.Genetik Faktörler**

Birçok genetik faktörün RA geliştirme riskine katkıda bulunduğu görülmektedir. Araştırmalar RA ile ilişkili genlerin spektrumunu, kimliğini ve özelliklerini belirlemeye odaklanıyor.

Monozigotik ikizlerde RA gelişme riski, diğer bireylere göre 12 ila 62 kat daha yüksektir. Oysa genlerin sadece % 50'sini paylaşan dizotik ikizler veya kardeşlerde ise risk sadece 2-17 kat daha yüksektir. Bu önemli fark, RA'nın gelişimi için genetik bir temeli gösterir. Bugüne kadar, RA için bir risk faktörü olarak en iyi tanımlanan genler HLA genleridir. Ancak bu genlerin hastalığın hangi aşamasında hastalık sürecinde önemli olduğu açık değildir. HLA genleri, T hücrelerine antijenler sunarak ve aktivasyonlarını

indükleyerek immün fonksiyona katılırlar. Ayrıca olgunlaşmamış T hücrelerinin timik seçimini de düzenler <sup>16</sup>.

RA'ya duyarlılık, paylaşılan epitop hipotezi ile açıklanabilir. Yani birkaç HLA-DR4 alelinde bulunan 5-amino asit dizisi, RA'ya duyarlılık veren yapısal bir alanı tanımlar <sup>17</sup>.

Farklı HLA-DR4 alt tiplerinin hastalık şiddeti ile ilişkisini araştıran çalışmalar, bazı alt tipler ile hastalığın klinik tezahürü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir <sup>18-20</sup>. Erozyonlar ve ekstra-artiküler özellikler bakımından, HLA-DRB1\*0401 alt tipi olan hastalar daha büyük hastalık şiddeti sergilerken, HLA-DRB1\*01 alt tipi olan hastalar daha hafif bir form göstermiştir.

RA'daki HLA allellerinin bir başka özelliği de, HLA-DRB1\*0401/0404 bireyler, RA'da görülen Felty sendromunu geliştirme riski daha yüksektir. Genel olarak, RA ile ilişkili HLA-DRB1 genlerinin iki kopyası olan hastalar daha ciddi semptomlar göstermişlerdir <sup>19</sup>. Ayrıca, HLA-DR polimorfizmleri ile romatoid faktör üretimi arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir <sup>21</sup>. Romatoid faktörü pozitif ve romatoid faktörü negatif hastalarda HLA-DRB1 sekansları karşılaştırıldığında, seronegatif hastalarda bu pozisyonun arginin, seropozitif hastalarda ise lizin tarafından işgal edildiği gösterilmiştir.

Son zamanlarda, T hücresi aktivasyonunun inhibisyonunda rol oynayan ve tirozin kinazı kodlayan bir gen olan PTPN22'deki alel varyasyonlarının da RA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>17</sup>.

### **2.2.2.Enfeksiyöz Ajanlar**

RA'de bazı enfeksiyon ajanların hastalığı başlatan primer faktörler arasında olabileceği düşünülmüş ancak spesifik etyolojik ajan belirlenmemiştir. RA'de eklemlerde mikrobiyal ajanların sahip olduğu peptidoglikan moleküller olmasına rağmen, aktif enfeksiyon yokluğunda da eklemlerde bu moleküller yer alır. Bakteriyel peptidoglikanlar, prokaryotik DNA'lara benzediğinden Toll-like reseptörleri aktive edebilir ve sinovial doğal immün yanıtı uyarabilirler.

Virüsler arasında EBV ile RA arasında bir bağlantı olduğundan şüphelenilmiştir. Bu virüs B lenfositlerini poliklonal olarak aktive eder ve romatoid faktör (RF) yapımını

arttırır. RA'lı hastalarda EBV yükü artmıştır ve sinovyumlarında viral RNA gösterilebilir. Diğer şüphelenilen bir virüs de Parvovirüs B19'dur. Bu virüsün DNA'sı RA'lı hastaların ekleminde, sağlıklı bireylerinkine göre daha sık olarak gösterilmiştir. Bazı viral proteinler de moleküler taklit ile otoimmün yanıtı başlatabilirler<sup>22</sup>.

### **2.2.3.Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

Romatoid artritte cinsiyete özgü faktörlerin etkileri, tam olarak aydınlatılmamıştır. Kadınlarda, muhtemelen östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerinden dolayı, erkeklerden iki ila üç kat daha fazla RA gelişme olasılığı vardır. Östrojen, T supressör hücre fonksiyonunu inhibe eder ve T helper hücre fonksiyonunu arttırır<sup>23</sup>. Çeşitli üreme faktörleri RA'in oluşmasına katkıda bulunabilir:

- RA riski, nulliparite ile artar.

- Gebeliğin genellikle son trimesteri hastalığın remisyonu ile ilişkilidir, ancak doğum sonrası hastalık alevlenmesi yaygındır.

- RA riski bir yıl veya daha fazla emzirmekle azaltılabilir<sup>24</sup>.

104 RA hastası ve 99 kontrol grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada RA'lı erkeklerde testosteron seviyeleri normalden daha düşük bulunmuştur<sup>25</sup>.

### **2.3.PATOGENEZ-PATOLOJİ**

RA patogenezinde CD4+T hücrelerin aktivasyonunun inflamatuvar süreci tetiklediği düşünülmektedir. İmmün cevaptan sorumlu erken ve en önemli hücreler T lenfositler ve CD4+ hafıza hücreleri olup bu hücreler çoğunlukla postkapiller ve venüller etrafında yerleşim gösterirler. HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere de yakın komşuluk gösterirler. CD8+T lenfositler ise daha az olup, dokularda yaygın izlenir. CD4+T lenfositlerin aktifleşmesi ile interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve IL-2 gibi sitokinleri üreterek diğer T hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve IL-1 gibi sitokinler de aktive olan makrofaj hücrelerinden sentezlenmektedir. IFN- $\gamma$  ile uyarılan monositlerin morfolojik, metabolik ve fenotipik özelliklerinde değişimler izlenir ve MHC class II-Fc reseptörleri gibi özelliklerini tanımlamaya başlarlar. Ayrıca IFN- $\gamma$  kollajen sentezini de inhibe eder<sup>26</sup>.

T helper hücrelerinin B lenfositlerini aktive etmesiyle bu hücreler plazma hücrelerine dönüşmektedirler. Plazma hücrelerinden Ig ve RF sentezlenmekte olup bu Ig'ler sinovyal membran, eklem kıkırdağı ve sinovyal sıvıdaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri meydana getirirler. Bu immun kompleksler, kompleman aktivasyonu ile eklem aralığında kemotaktik faktörlerin sentezlenmesine neden olur. Sentezlenen kemotaktik faktörler; damar geçirgenliği artırarak monositlerin ve polimorfonükleer lökositlerin bu bölgeye göç etmesine sebep olur. Göç eden bu hücreler serbest radikal, lökotrien ve proteolitik enzimlerin üretilmesine ve salınmasına yol açarlar. İnflamatuar hücrelerin inflamasyon bölgesine girişini mast hücrelerince üretilen histamin gibi vazoaaktif maddeler kolaylaştırmaktadır<sup>26</sup>. Böylelikle sinovyumda hücre sayısı artar ve mononükleer hücreler perivasküler alana infiltre olurlar.

Sitokinlerin hastalığın patogeneğinde oldukça önemli rolleri olup başlıca görevleri hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi ve immun cevabın regülasyonunu sağlamak, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında rol almaktır. Sinovyumda sitokin düzeyleri artış göstermekte olup özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 düzeylerinde belirgin artışlar gözlenir. Lenfosit kemotaksi, damar geçirgenliği, angiogenezis ve metalloproteinaz üretimi bu sitokinlerce uyarılır. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granulosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinler de hastalık patogeneğinde önemli role sahiptir. IL-6 düzeylerindeki artışa sekonder trombosit sayısının, serum amiloid A, C-reaktif protein (CRP) ve gama globülin düzeylerinin artışı da saptanmıştır<sup>27</sup>.

### **2.3.1.Sinovyal Patoloji**

Sinovyum, sinovyal sıvıyı salgılamakta olup bu sıvı eklemin sürtünmesiz hareketini ve eklem kıkırdağının beslenmesini sağlamaktadır. Sinovyumun iç hücre tabakası "intimal lining" ve dış hücre tabakası "sublining" olmak üzere iki katmanı bulunur. İç hücre tabakasında iki temel hücre tipi vardır. Bunlardan kemik iliğinden köken alan "makrofaj benzeri" hücrelere Tip A hücreler denir. Bu hücreler fagositoz, sitokinler, antijen sunumu, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin üretimi ve sekresyonu, birçok inflamatuvar mediatörün ve enzimin üretimi gibi çok sayıda görevde rol alırlar. Makrofajlar başlıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 salgılamakta olup RA'da intimal, subintimal katmanlarda ve kıkırdak pannus birleşiminde toplanırlar<sup>28</sup>. Makrofajlar neoanjiogeneizde önemli rol



üstlenirler. Yeni oluşan kan damarları kıkırdak ve kemiğe komşu alanlara yaklaştıkça yıkıma yol açan unsurlar daha fazla hasar meydana getirirler. İç hücre tabakasındaki ikinci hücre tipi Tip B hücreler olup, mezenkimal kökenlidirler ve "fibroblast benzeri" morfolojiye sahiptirler. Hyaluronik asit sentezinde rol alan Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz (UDPGD) üretimi, sitokinler, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve araşidonik asit gibi birçok inflamatuvar ve yıkım mediatörleri de bu hücrelerce sentezlenir. İkinci hücre katmanını olan dış hücre tabakası "sublining", aselüler olup kan damarları ve fibroblastlardan oluşur.

RA'da sinovyal doku; çok sayıda katlantı, villuslar ve oluşan ödem nedeniyle kalınlaşmıştır. Neoanjiogenez, doku ödemi ve intimal hücrelerin hiperplazisi hastalığın erken safhasında izlenir. Kronik fazda ise intimal hücrelerdeki hiperplazi daha belirgin hale gelir. Bu hücrelerin infiltrasyonuna sekonder dış hücre tabakasındaki hiperplazi de belirgindir. Bu tabakada CD4+T lenfositler, B-lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar birikir; ancak bu bulgular RA için spesifik olmadığından RA tanısında biyopsinin rolü yoktur <sup>29</sup>.

Subkondral kemiği sinoviyal invazyondan ve sinoviyum tarafından salgılanan bazı inflamatuvar maddelerin yıkıcı etkilerinden eklem kıkırdağı korur. “ Barea area” denen çıplak alanlar eklem kıkırdağı ile sinoviyum arasında yer alır ve bu alanlar sinoviyumun hipertrofik etkilerinden korunamazlar. Pannus kıkırdağı, kemiği ve bağları yıkan romatoid sinoviyuma verilen addır. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, makrofajlar ve fibroblast benzeri hücreler kıkırdağı penetre eden dokuda toplanırlar. Sinoviyal doku tarafından sentezlenen yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına yol açarlar. Bu enzimler Tip B hücreler (fibroblast benzeri hücreler) tarafından sentezlenen metalloproteinazlar (kollajenaz-1, kollajenaz-2, stromelisin), ve Tip A hücreler(makrofaj benzeri hücreler) ve Tip B hücreler tarafından salgılanan serin, katepsin-B (sistin) proteazlardır <sup>30</sup>.

Pannusta yer alan IL-1, IL-6, ve TNF- $\alpha$  sitokinleri, pannositlerin (fibroblast benzeri sinoviyal hücre) çoğalmasına, kondrosit matriks sentezinde azalmaya ve metalloproteinaz salgılanmasında artışa yol açarlar. IL-8 veya T hücreler polimorfonükleer hücrelerin ortama çekilmesinde kemoatraktan olarak rol alıp bu sitokinleri de IL-15 gibi diğer sitokinler uyarır bu şekilde inflamatuvar cevabın oluşmasında rol alırlar. RA'da proteinazlar ve

proteinaz inhibitörleri arasındaki denge eklem yıkımına yol açan proteinazlar lehine bozulmuştur <sup>31</sup>.

Metalloproteinazların (MMP) kıkırdak ve kemik matrikste yıkıcı özellikleri vardır. Kapsüler sınıra dayanan inflamatuvar pannus komşu kıkırdak ve kemikte invazyona yol açar. Bu durum marjinal erozyon denen RA için tipik radyolojik bulgular olarak karşımıza çıkar. Sitokinler, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi inflamatuvar maddelerin zararlı etkileri sonucunda eklem kıkırdağında incelme izlenir.

### **2.3.2. Kıkırdak ve Kemik Patolojisi**

#### **a-) Kıkırdak Patolojisi:**

Kronik inflamatuvar hadisenin yol açtığı kıkırdaktaki irreversibl hasar RA'daki fonksiyon kaybını açıklar. Bu kıkırdak erozyonu, sinovyum-kıkırdak komşuluğundaki barea area'dan başlar. Tip II kollajen ile proteoglikanlardan oluşan hücre dışı matriks eklem kıkırdağının yapısında bulunur. Matrikste yer alan kondrositlerin görevi, ekstraselüler yapıyı salgılamak ve yıkmaktır. Matriksin üretimi ve yıkımı normalde sitokinler ve büyüme faktörlerince dengede tutulur. RA'da bu denge yıkım lehine bozulmuş olup IL-1 ile TNF- $\alpha$  bu yıkımdan asıl sorumlu sitokinlerdir <sup>31</sup>. RA'da IL-1 ve TNF- $\alpha$  pannustaki sinovyal fibroblastı; yıkıcı enzim üretmesi için uyarırlar <sup>32</sup>. Bu sitokinler kondrositleri de aktive ederek yıkıcı enzim sentezlemelerine yol açar. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz, stromelisin) kıkırdak hasarında baş rol oynayan enzimlerdir <sup>33</sup>. MMP'lerle birlikte kondrositler de IL-1, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) sentezini uyarırlar. IL-1 aynı zamanda başta tip II kollajen olmak üzere diğer kollajenleri ve büyük proteoglikan moleküllerinin de üretimini yavaşlatır. IL-1'in proteoglikan sentezini azaltması için IL-6'nın gerekli olduğu gösterilmiştir ve bu da kıkırdak yıkımında IL-6'nın bir kofaktör rolü üstlendiğine işaret etmektedir <sup>34</sup>.

#### **b-)Kemik Patolojisi:**

Kemik doku döngüsü, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengeye bağlıdır. Osteoblastlar, mezenkimal hücrelerden köken alırlar ve parathormon (PTH), 125-DH Vit D, östrojen, prostaglandinler ve glukokortikoidler için reseptör bulundururlar. Osteoblastlar tip 1 kollajen ve osteokalsin sentezlerler, bu hücreler kalsitonin tarafından inhibe edilir. Osteoblastlar yeni sentezlenmiş osteoid doku tarafından çevrelendiklerinde

osteosite dönüşürler. Osteoklastlar ise hematopoetik hücrelerden köken alırlar ve kemik rezorpsiyonunda önemli role sahiptirler. Osteoklastik aktivite kalsitonin tarafından regüle edilir.

RA'da inflamasyon, inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik yıkımını hızlandırır. Osteoklastların kandan migrasyonlarını, maturasyon hızı ve aktivite seviyeleri inflamasyonla artar. Osteoklastik farklılaşmada rol alan; Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), TNF- $\alpha$  ve IL-1 romatoid sinoviyumda bulunmuştur<sup>35</sup>. RANKL osteoklastik farklılaşmada rol alırken; TNF- $\alpha$  ve IL-1 RANKL sentezini artırırlar.

Romatoid sinoviyumda bulunan aktif T lenfositleri ve fibroblastlar, RANKL üretirler ve bu sayede osteoklast göçünü ve aktivitesini artırırlar. TNF- $\alpha$  osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını sağlarken, IL-1 osteoklastların aktivasyonunu uyarır. Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ise osteoklastların hem farklılaşmasında hemde çoğalmasında rol alır<sup>36</sup>. Romatoid artritteki bu inflamatuvar sitokinlerin sinoviyumda, sinoviyal sıvıda, sistemik dolaşımdaki düzeyleri artar ve bu da rezorpsiyonun artmasına ve kemik yapımının azalmasına yol açarak lokal ve sistemik kemik kaybına neden olurlar.

RA'da fokal veya sistemik kemik kaybı morbiditede artışa neden olur. Fokal erozyonlar eklem kenarlarında ve subkondral kemikte izlenir. Pannus marjinal erozyonlardan direk sorumlu olup kemik iliğinede geçerek subkondral rezorbsiyona neden olan osteoklastik aktivasyonu artırır. Subkondral kemikte izlenen mekanik yetersizlik sinoviyal eklemlerdeki çökme ve deformiteye yol açar ki bu da kıkırdak kaybını artırır. İnflamasyon sonucu oluşan sitokinler sistemik kemik kaybından sorumlu olup oluşan fonksiyonel yetersizliğe sekonder mobilite de azalır<sup>37,38</sup>.

### **2.3.3.Tendon ve Bağ Patolojisi**

Proliferatif sinovit, tendonları infiltre edip, nodüller oluşturarak, yapısal özelliklerini değiştirerek, bağ ve tendonlarda disfonksiyona ve bazen de spontan rüptürlere sebep olur. RA'lı hastaların yaklaşık yarısında el ve el bileği tendonlarını saran tenosinoviyal dokularda proliferasyon görülür. RA'lı hastalarda tendon tutulumu bulunan olguların yarısında tendona invaze olan tenosinoviyum rüptüre yol açar<sup>39</sup>.

## 2.4.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

RA hastaların çoğunda hastalık; haftalar veya aylar boyunca süren, birden fazla eklemden oluşan ağrı, tutukluk ve şişlik şikayetiyle kendini gösterir. Tipik olarak poliartiküler olarak ortaya çıkar. Alternatif olarak, hastalarda poliartiküler tutulum paterni göstermeden uzun süre önce monoartrit veya oligoartrit de gelişebilir. Artritin belirtileri olarak hastanın günlük yaşam aktiviteleri (ör. yürüyüş, merdiven kullanma, giyinme, tuvaleti kullanma, sandalyeden kalkma, kavanozları açma, kapıları açma, yazma) ve işlerini yapma yetenekleri etkilenebilir.

Hastaların bir kısmı nadiren eklem problemleri ortaya çıkmadan önce birtakım eklem dışı semptomlardan şikayet eder; bunlar yaygın ağrı, tutukluk, bilateral karpal tünel sendromu semptomları, kilo kaybı, depresyon ve yorgunluktur <sup>40</sup>.

### 2.4.1.Eklem Tutulumu

RA'da hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir ve baskın belirtiler ağrı, tutukluk (özellikle sabah tutukluğu) ve birçok eklemde şişmesidir <sup>41</sup>. Tipik olarak, parmakların metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemleri, başparmakların interfalangeal eklemleri, el bilekleri ve ayak parmakların metatarsofalangeal (MTF) eklemleri, hastalıkta artrit gelişen bölgelerdir. Dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler gibi üst ve alt ekstremitenin diğer sinovyal eklemleri de sıkça etkilenir <sup>42,43</sup>. Genellikle simetrik tutulum gösterir. Artritin temel özellikleri, ağrı ve etkilenen eklemde şişmesidir. Ağrı eklem üzerine uygulanan basınçtan kaynaklanan lokal hassasiyet ya da eklemde hareket etmesi üzerine kendini gösterir. Şişlik, sinovyal hipertrofi veya efüzyona bağlı olabilir. Etkilenen eklem sıklıkla belirgin bir şekilde daha sıcaktır .

Sabah tutukluğu aktif RA hastalarının ortak bir özelliğidir; yataktan çıkarken veya uzun süre bir pozisyonda kaldıktan sonra eklemlerin hareket etmesinin yavaşlaması veya zorluğu olarak tanımlanabilir, vücudun her iki tarafında görülür ve hareket ile daha iyi hale gelir <sup>44</sup>. Bir saatten fazla süren sabah tutukluğu, RA dışındaki hastalıklarda da ortaya çıkabilir ve eklem iltihabının ciddiyetini yansıtır <sup>45</sup>.

Zaman zaman, poliartiküler RA'nın özelliklerine ek olarak Polimiyalji romatika'yı (PMR) akla getiren özellikler de mevcut olabilir. Sonrasında RA gelişen bazı hastalar tipik

PMR ile ortaya çıkabilir. Klinik olarak tespit edilebilir sinovit olmadığında, RA'nın ayırt edici klinik özellikleri aylar, hatta yıllar sonra bile gelişmeyebilir.

RA hastalığı bazı hastalarda epizodik başlar. Bir ila birkaç eklem ardışık olarak saatlerce veya gün boyunca etkilenir. Günlerce, aylarca sürebilen veya semptomsuz dönemlerde olabilir. Bu epizodik patern "palindromik romatizma" olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda palindromik romatizma ile başvurup RA veya başka tanımlanmış bir hastalık gelişen hastaların oranı değişmektedir. Palindromik romatizma tanılı 60 hastanın takip edildiği bir çalışmada 20 yıldan sonra hastaların 40'ında (%67) RA gelişmiştir <sup>46</sup>. Başka bir çalışmada, takip edilen 147 hastadan 41'ine sonrasında RA ve dördüne başka bir hastalık (üçü sistemik lupus eritematozus ve biri Behçet sendromu) teşhisi konulmuştur <sup>47</sup>.

**a-) El:** RA seyri sırasında hastalık belirtileri sıklıkla ellerde görülür <sup>48</sup>. Simetrik efüzyonlar yumuşak doku şişliği MKF ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde tipik olarak ortaya çıkar. Etkilenen eklemlerde hassasiyet ve hareket kısıtlılığı oluşur. Elin kavrama kuvveti azalır. Bazen, fleksör tendonlarının kalınlaşması avuç içi palpasyonu ile tespit edilebilir; bu bulgu tendon kılıflarının sinovisine ("tenosinovit") bağlıdır. Nodüller palmar tendon kılıfları boyunca oluşabilir, bu da tetik parmakla sonuçlanır.

Karakteristik eklem deformiteleri daha çok yerleşik kronik RA'da ortaya çıkar. Bu bulgular ulnar deviasyon, kuğu boynu ve parmakların Boutonniere deformasyonlardır. Kuğu boynu deformitesi DİF ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklemin hiperekstansiyonu sonucu gelişir. PİF ekleminin fleksiyonu ile birlikte DİF eklemin hiperekstansiyonuna düğme iliği (boutonniere) deformitesi denir. MKF eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen deformitelerden biri parmakların metakarplara göre volar subluksasyonu iken bir diğeri ulnar deviasyonudur. El bileğinin ulnar deviasyonu büyük oranda radyal deviasyon ile birlikte görülmektedir <sup>49</sup>.

**b-) El bileği:** Genellikle simetrik olarak tutulum gösterir. Ulnar stiloid etrafında oluşan sinoviyal proliferasyon, ilerleyen dönemde radyoulunar ligament laksitesine neden olur. Bu deformiteye piyano tuşu deformitesi denir <sup>50,51</sup>. RA hastalığının ileri dönemlerinde fleksör tenosinovit, tendon kısalığı ve rüptürü görülebilir <sup>51</sup>. RA'da el bileğinde gelişen sinovite bağlı olarak medyan sinirin sıkışması sonucu bilateral karpal tünel sendromu oldukça sık görülmektedir <sup>50,52</sup>.

**c-) Dirsek:** RA'da dirseklerde oluşan sinovit veya effüzyona bağlı olarak ekstansiyon kaybı gözlenir. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interosseöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler. Ayrıca dirsekte olekranon bursiti gelişebilir <sup>53</sup>. Olekranon bursası ve proksimal ulnanın ekstansör yüzü romatoid nodüllerin görüldüğü yerlerdir <sup>49</sup>.

**d-) Omuz:** Omuz tutulumu RA hastalarında hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha sık görülmektedir. Omuzda oluşan sinovit humerus başı ve glenoidal fossada erozyon ve hasara neden olur. Rotator kafta zayıflık ve yırtıklar sonucu süperior sublüksasyon gelişebilir. Ayrıca hastalığın seyri sırasında omuzda bursit ve tendinit de görülür <sup>53,54</sup>.

**e-) Ayak:** Metatarsofalangeal eklemlerin sinoviti, RA'nın erken bir işaretidir. Radyografik değişiklikler olarak erozyonlar ve kemik dekalsifikasyonu görülebilir. Hastalığın geç dönemlerinde valgus deformiteleri ve pes planus sık görülen bulgulardır <sup>55</sup>.

**f-) Diz:** RA hastalarının %70-80'inde diz etkilenir. Sinovyal kalınlaşma dizde kolayca tespit edilir, sıklıkla patellanın etrafına yayılır. Efüzyon diz tutulumunun sık görülen bir özelliğidir. Kas atrofisi, fleksiyon kontraktürleri, büyük baker kistleri, valgus instabilitesi ve yürümede güçlük agresif sinovitin geç dönem bulgusudur <sup>55</sup>. Baker kist rüptürü klinik öneme sahiptir çünkü derin ven trombozu veya akut tromboflebit ile karıştırılabilir <sup>56</sup>.

**g-) Kalça:** Hastalarda kalça eklemine erken tutulumu nadirdir, ancak tutulum gösteren RA hastalarının %50'sinde ciddi sakatlığa neden olabilir. Radyolojik olarak periartiküler osteopeni ve artiküler kıkırdak daralması gözlenir. Yıkıcı sinovit, protrüzyo asetabuli olarak adlandırılan protrüzyona neden olabilir. RA hastalarındaki kalça ağrısı bursal tutulumdan, yani trokanterik, ilyak veya iskiyal bursadan kaynaklanıyor olabilir. Kalçanın ilerlemiş sinoviti ciddi sakatlığa neden olur, hastada kalça rotasyonu ve abduksiyonu kısıtlandığından hasta yürümede ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremede güçlük çeker <sup>55</sup>.

**h-) Omurga:** Servikal omurga çıkığı uzun süreli, şiddetli periferik eklem tutulumu olan RA hastalarında nispeten sık görülen bir komplikasyondur. Atlantoaksiyel eklem sublüksasyonu, omurilik sıkışmasına neden olabilecek ciddi bir komplikasyondur. Servikal omurga çıkığı klinik özellikleri; parestezi, zayıflık, uyuşukluk, duysal bozukluk, spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrolü kaybı, gayta inkontinansı ve ani

ölüm gibi oldukça değişkenlik gösterir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatik olabilir. Bazı hastalar, hafif veya şiddetli boyun ağrısından şikayet ederler. Dorsolumbar omurganın klinik olarak tutulumu nadirdir <sup>55</sup>. Postmortem ve radyografik çalışmalarda lomber omurganın faset eklemlerinin tutulumu ve nadiren diskitisin RA'da meydana geldiği bildirilmiştir <sup>57</sup>.

**1-) Diğer eklemler:** Krikoaritenoid ve temporomandibüler eklem daha nadir tutulan eklemlerdir. Temporomandibular eklem tutulumunda ağız açmada ve çiğneme zorluk, kulak, yüz veya şakakta ağrı ve kreptitasyon görülen tipik klinik özelliklerdir. Krikoaritenoid eklem tutulumunda ise ses kısıklığı, üst solunum yolu tıkanıklığı, disfaji ve stridor görülür <sup>55</sup>.

#### **2.4.2.Eklem Dışı Tutulumları**

Romatoid artrit, kardiyovasküler, akciğer hastalıkları ve malignite gelişmesine bağlı olarak yüksek morbidite ve erken ölüm riski ile ilişkilidir <sup>27</sup>. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, extra-artiküler tutulumların RA'lı hastalarda erken ölümden ana rol aldığı vurgulanmıştır <sup>58</sup>. Ekstra-artiküler bulgular, lokomotor sistemle doğrudan ilişkili olmayan tüm durum ve semptomlardır <sup>58-60</sup>. Ekstra-artiküler RA ciddi bir durumdur ve ekstra-artiküler tutulumu olan RA hastaları agresif şekilde tedavi edilmeli ve izlenmelidir <sup>61</sup>. Ekstra-artiküler RA belirtileri, hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında hastaların yaklaşık %40'ında görülür <sup>62</sup>.

RA'da sistemik özellikler sıklıkla görülür, çoğunlukla vaskülit ile ilişkilidir ve sıklıkla uzun süredir devam eden inflamasyonun bir yansımasıdır. Çoğu organ etkilenebilir <sup>63,64</sup>. Bu belirtiler hem erkek hem de kadında sık görülür ve her yaşta ortaya çıkabilir. Bu belirtilerin birçoğu aktif ve şiddetli RA ile ilgilidir, bu nedenle erken ve daha agresif RA ilaç tedavileri uygulanmaktadır <sup>27,58,65,66</sup>. Yüksek titrede RF pozitifliği olan RA'lı hastaların romatoid nodül, romatoid vaskülit ve pulmoner, nörolojik, sindirim, kardiyovasküler, kutanöz, hematolojik ve oküler komplikasyonlar da dahil olmak üzere ekstra-artiküler belirtilere sahip olma olasılıkları daha yüksektir <sup>67-69</sup>. RA'da hastalığı modifiye eden tedavilerinin kullanılmasıyla ekstra-artiküler bulguların görülme sıklığı son yıllarda azalmıştır. RA'da erken tanı ve tedavi mortaliteyi önlemek için önemlidir.

**a-) Cilt tutulumu:** Romatoid nodüller RA'da en sık görülen cilt belirtileridir. Esas olarak RF pozitif RA hastalarında görülürler. Histolojik olarak fibroblastlarla çevrili olan fokal santral fibrinoid nekroz gözlenir ve küçük damar vaskülitlerinin bir sonucu olarak ortaya çıktığına inanılır. Deriyi etkileyen romatoid küçük damar vaskülitinin diğer bulguları, splinter hemoraj, periungual enfarktlar, ağrılı ülserler, dijital gangrendir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde veya cildin basınca maruz kaldığı yerlerde görülürler. Erken lezyonlar, inflamatuvar hücre infiltratı ile damar duvarındaki fibrinoid nekrozunu gösterir. Daha sonra oklüzyonla birlikte arter duvarı fibrozisi görülebilir. Derialtı nodüller genellikle ön kol ve dirsek gibi dış basınca maruz kalan ekstansiyon yüzeylerinde görülür. Bazen, akciğerlerde veya kalbin içinde ortaya çıkarlar. Seronegatif RA'da nodüller nadir görülür<sup>27,58,59,70-72</sup>. Ayrıca RA hastalarında cilt bulgusu olarak raynoud fenomeni, palmar eritem ve pyoderma gangrenosum da görülebilir<sup>73,74</sup>.

**b-) Hematolojik tutulum:** RA'lı hastalar, tanı anında veya hastalıkları süresince hematolojik anormallikler gösterebilir. RA'daki hematolojik bulgular genel olarak anemi, nötropeni, trombositopeni, trombositoz, eozinofili ve hematolojik maligniteler şeklinde sınıflandırılabilir<sup>75</sup>. Anemi, RA'nın en yaygın eklem dışı semptomlarından biridir. RA'da aneminin nedeni hastalık aktivitesi, ilaca bağlı, beslenme, gastrointestinal kanama, kemik iliği baskılanması ve yetersiz eritropoez gibi multifaktöriyeldir<sup>76</sup>. RA'da kronik hastalık anemisi görülür, genellikle hastalık aktivitesiyle, özellikle eklem iltihabı derecesiyle ilişkilidir. Normokrom ve normositiktir. RA'daki eozinofili, aktif hastalığı veya ilaçlara aşırı duyarlılığı yansıtır<sup>77</sup>. Trombositoz, aktif RA'da sık rastlanan bir bulgudur ve aktif iltihaplı eklem sayısı ile koreledir<sup>78</sup>. Bening lenfadenopati, aktif ve kronik RA'da sık karşılaşılan bir başka bulgudur ve şüpheli vakalarda Hodgkin olmayan lenfomadan ayırt edilmelidir.

Felty sendromu RA'da tanı anında veya tedavi sırasında ortaya çıkabilen hematolojik bir tutulumdur. Bu hastalarda tipik olarak splenomegali ve nötropeni birlikteliği vardır<sup>79</sup>. Sistemik hastalık, hepatomegali ve lenfadenopati de yaygındır. Hastaların çoğu genellikle RF pozitifliğine sahiptir<sup>80</sup>. Komplike olmayan vakalarda tedavi esas olarak metotreksat ile konservatiftir, splenektomi tartışmalı bir tedavi seçeneğidir ve sıklıkla bu hastalarda geçici yarar sağlar<sup>81</sup>.



**c-)Göz tutulumu:** RA'da en sık görülen göz bulgusu sikka sendromu veya keratokonjonktivitis sikka şeklinde olup, hastalarda ağız-göz kuruluğu ve tükürük bezi şişmesi şikayeti görülür. Hastaların % 10'unda görülür ve sekonder Sjögren sendromu ile ilişkilidir <sup>27</sup>. Romatoid vaskülitte şiddetli ve ağrılı sklerit oluşabilir ve skleromalaziye yol açabilir. Bu durum acil tedavi gerektirir ve tedavide yüksek doz steroid kullanılır. Öte yandan, yüzeysel sklera iltihabı olan episklerit iyi huyludur ve genellikle kendiliğinden düzelir. Son çalışmalar, rituksimab ve diğer biyolojik ajanların kullanımıyla oküler bulguların azaldığını göstermektedir, ancak klinik çalışma verileri henüz tam yeterli değildir <sup>82</sup>.

**d-)Böbrek tutulumu:** RA'da böbrek tutulumu nadirdir. Antiromatizmal ilaç tedavisinin özellikle NSAİİ'lerin ve DMARD'ların yan etkisi sonucu böbrekler etkilenebilir <sup>59</sup>. Bunun dışında uzun süreli hastalık süresi ve tedaviye zayıf yanıt alınması önemli risk faktörleridir. RA hastalarının yaklaşık % 60 oranında renal tutulum mesangial glomerülonefrit şeklindedir <sup>83</sup>. Uzun süredir devam eden inflamatuvar hastalığı olan hastalarda, AA (sekonder) amiloidoz gelişebilir, ancak sekonder amiloidoz, RA'da inflamasyonu kontrol etmenin etkili yolların bulunmasından dolayı nispeten nadirdir. Amiloidozu olan hastalarda inflamatuvar sürecin medikal tedavi ile kontrol altına alınması, hem proteinürinin önlenmesini hem de doku birikimlerinin çözülmesini sağlayabilir <sup>84,85</sup>.

**e-) Kardiyovasküler tutulum:** RA hastaları, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk taşırlar. Hastalarda genellikle ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, perikardit, aritmi ve kalp kapak hastalığı belirtileri görülür <sup>86</sup>. Kardiyovasküler sistemde en sık tutulum perikardit şeklindedir ve genellikle seropozitif RA hastalarında görülür <sup>87</sup>. Aslında, semptomatik perikardit RA'nın ilk belirtisi bile olabilir <sup>88</sup>. Kardiyak belirtilerin çoğu sessizdir ve nadiren tedaviye ihtiyaç duyulur. Semptomatik perikardiyal hastalıkta, steroidler veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) hızlı bir iyileşme sağlanabilir <sup>89</sup>. İnflamasyonun ateroskleroz gelişiminde kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, statinlerin RA yönetiminde faydalı rolü gösterilmiştir; statin, çeşitli inflamatuvar ve immün mediatörler üzerindeki pleotropik etkileriyle, sadece RA hastalığının iyileştirilmesinde değil, aynı zamanda RA'da kardiyolojik ve vasküler belirtilerin azaltılmasında da yardımcı olur <sup>90</sup>.

Konjestif kalp yetmezliği klinik olarak daha az görülen ve RA ile ilişkili bir diğer önemli bulgudur <sup>87</sup>. Mitral veya aort kapakta romatoid nodüllerin oluşması bazen kalp kapak hastalığına neden olabilir.

**f-) Gastrointestinal tutulum:** RA'daki gastrointestinal komplikasyonlar çoğunlukla iyatrojeniktir ve ilaçlardan kaynaklanır. Bağırsak enfarktüsüne yol açan mezenterik vaskülitin neden olduğu gastrointestinal sistemin primer tutulumu çok nadirdir <sup>27</sup>. Bu durum akut karın ağrısına neden olur ve bağırsak kanamasına ve perforasyonuna yol açabilir. Artrit aktivitesi ile doğrudan bir ilişki yoktur, çoğunlukla RF pozitifliği ve subkutan nodülleri olan RA hastalarında görülür. Prognoz kötüdür ve sonucu sıklıkla ölümcüldür <sup>58,59,91</sup>.

**g-) Pulmoner tutulum:** RA'da plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), romatoid pulmoner nodüller, küçük hava yolu hastalığı vb. gibi pulmoner sistem tutulumu görülebilir <sup>92</sup>. RA'da gelişen plevral efüzyon çoğunlukla bilateralidir. Plevrit RA'da sık görülen bir extra-atiküler tutulumdur ve RA hastalarının yaklaşık % 5-10'unu etkiler <sup>93</sup>. İAH, RA hastalarındaki prevelansı yaklaşık olarak %7.7-12 şeklindedir <sup>93,94</sup>. Hastalarda İAH usual interstisyel pnömoni (UİP) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olarak görülmektedir <sup>95</sup>. RA'da UİP varlığı, NSİP tutulumuna kıyasla daha kötü prognoz, artmış hastalık aktivitesi ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir <sup>96</sup>. İAH, biyolojik DMARD'larla tedavi edilmeli ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) taramaları ile dikkatli bir şekilde takip edilmelidir <sup>97-99</sup>.

Romatoid pulmoner nodüller, asemptomatik olan ve neredeyse sadece seropozitif RA hastalarında bulunan diğer önemli bir bulgudur. Radyografik olarak, maligniteden ayırt edilmesi zor olabilen madeni para şeklindeki lezyonlardır. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için, malignitenin klinik olarak şüpheli olduğu hastalarda, daha fazla görüntüleme veya doku biyopsisi yapılması gerekebilir. RA nadiren diffüz interstisyel fibrozis ve fibrozan alveolit görülür. Metotreksat kullanımıyla da pulmoner fibrozis gelişebilir. HRCT, RA'da akciğer tutulumunun erken teşhisi için en iyi yaklaşımdır <sup>100</sup>. Akciğer tutulumunun tedavisinde sistemik steroidler, immünsupresifler (azotiyopirin, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil gibi) kullanılır ancak çok şiddetli veya cevap vermeyen hastalık durumunda rituximab tedavisi de tercih edilir.

**h-)Nörolojik tutulum:** RA'da en sık görülen nörolojik tutulum, sinovite sekonder gelişen tuzak nöropatisidir. Median sinir sıkışması hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilir. Aslında karpal tünel sendromu olan hastalarda RA tanısı akılda tutulmalıdır <sup>101</sup>. Tarsal tünelde posterior tibial sinir ve dirsekte ulnar sinir sıkışması da görülebilir ancak nadirdir.

RA hastalarında diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks gibi periferik nöropatiler ortaya çıkabilir. Altta yatan mekanizma iskemik nöropati ve demiyelinizasyon ile sinirlerin vasa vasorumundaki küçük damar vaskülitidir. Bu belirtiler romatoid vaskülit sendromunun bir parçasıdır. Uzun seyirli ve ağır seyreden RA hastalarında atlantoaksiyal subluksasyonuna sekonder servikal miyelopati görülebilir <sup>62,102,103</sup>.

**i-)Osteoporoz ve fraktür:** RA'da inflamasyon sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan çeşitli sitokinler, osteoklast etkisini indükleyerek kemik rezorpsiyonuna neden olur ve osteoporotik değişikliklere yol açar <sup>104</sup>. Bununla birlikte, fiziksel hareketsizlik, deforme olmuş alt ekstremiteler nedeniyle gelişen yürüme güçlüğü, D vitamini eksikliği ve önceden var olan osteoporoz gibi risk faktörleri spontan kırıklara neden olmaktadır. Sistemik ve intraartiküler kortikosteroid kullanımı osteoporoza neden olarak kırık riskini daha da arttırır.

## 2.5.LABORATUVAR BULGULARI

RA hastaların kanında ve sinovyal sıvısında sistemik ve intraartiküler inflamasyonun varlığını ve hastalığın otoimmün özelliklerini gösteren bir takım anormallikler vardır; bunlar arasında inflamatuvar eklem sıvısı, kronik hastalık anemisi, romatoid faktör ve anti-sitrüline peptid/protein antikörlerinin (ACPA) varlığı ve hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak artmış akut faz yanıtıdır.

RA'da hastalığın aktivitesine paralel olarak akut faz yanıtı olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri görülür. Sürekli ESH ve CRP yükselmesi, hem eklem yıkımı hem de mortalite açısından kötü bir prognoza işaret etmektedir.

Etkilenen eklemlerde inflamatuvar karakterde sinovyal effüzyon oluşur. Tipik olarak polimorfonükleer hücrelerin baskınlığı ile karakterize 1500-25,000/mm arasında lökosit sayımı vardır <sup>105</sup>. Çok aktif hastalıkta, 25.000'in üzerinde hücre sayıları görülebilir;

ancak 25.000'in üzerindeki seviyelerde klinisyen enfeksiyon olasılığı açısından dikkatli olmalıdır <sup>106,107</sup>. Sinovyal sıvıda düşük glukoz seviyesi ve serumdakine yakın protein düzeyi görülür.

RA hastalarında yaygın görülen hematolojik anormallikler kronik hastalık anemisi, trombositoz ve bazen de hafif lökositozdur. Hodgkin olmayan lenfoma dahil, lenfoproliferatif hastalık riski artmaktadır. Felty sendromuyla birlikte görülen nötropeni ve splenomegali çok nadirdir <sup>40</sup>.

Otoantikörler RA hastalarının çoğunda meydana gelir. RA için en spesifik otoantikörler sitriline edilmiş protein epitoplarına karşı oluşur. Anti-CCP antikörleri hastaların %60-70'inde tanı anında bulunur ve RA'ya %90-98 oranında spesifiktir. RA tanısı konmadan yıllar önce bile serumda bulunabilir ve eroziv hastalık ile güçlü bir korelasyon gösterir. RA ile ilişkilendirilen ilk otoantikör, IgG'nin sabit (Fc) bölgesine karşı oluşan romatoid faktördür. Romatoid faktör, hastaların yaklaşık % 50'sinde başlangıçta pozitifdir ve %20–35'inde ise tanı konulduktan sonraki ilk 6 ayda pozitif hale gelir. Romatoid faktör, sadece RA'ya özgü değildir. Diğer birçok hastalıkta, özellikle bağışıklık sisteminin uyarılması ile karakterize olan hastalıklarda ortaya çıkar. RA'da, romatoid faktörün varlığı şiddetli eklem hastalığı ile ilişkilidir ve esasen eklem dışı bulguları olan hastalar romatoid faktör için seropozitifdir. RA'da, antinükleer antikörler ve antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA); özellikle perinükleer tip hastaların yaklaşık % 30'unda bulunabilir <sup>108</sup>.

## 2.6.GÖRÜNTÜLEME

RA'lı hastaların eklemlerinde eklem aralığı daralması ve kemik erozyonu gibi radyografik değişiklikler gelişir ve özellikle el ve ayak radyografilerinde görülür. Kıkırdak ve kemik erozyonları, RA'nın ana özellikleri arasındadır. Bununla birlikte, diğer bazı inflamatuvar ve gut artropatilerinde de oluşabilirler ve bu nedenle tek başına RA teşhisi için yeterli değildirler.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi sinovitten kaynaklanan değişikliklerin tespitinde radyografiden daha hassastır, ancak bunlarla yapılan çalışmalarda gözlemlenen ve radyografik olarak belirgin olmayan değişikliklerin prognostik önemini belirlemek için ek araştırmalar devam etmektedir.

### **2.6.1.Konvansiyonel Radyografi**

Aktif hastalığı olan hastaların etkilenen eklemlerinde periartiküler osteopeni, eklem aralığı daralması ve kemik erozyonu gibi progresif radyografik değişiklikler meydana gelir. Sekonder dejeneratif değişiklik ve eklem subluksasyonu gibi deformiteler ortaya çıkabilir.

Düz radyografiler hastalığın erken döneminde genellikle normaldir ve düz filmlerde görülen erken değişiklikler sadece yumuşak doku şişliği ve periartiküler osteopenidir. Erken erozyonlar tipik olarak, sinovyumun doğrudan kemiğe temas ettiği ve eklem kıkırdığının olmadığı eklem kenarlarında (“marjinal erozyonlar”) meydana gelir. Kıkırdak kaybı, RA'da üniform olarak eklem aralığı daralmasına neden olur .

Metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerdeki erozyonlar, hastalığın ilk yılında hastaların yüzde 15-30'unda düz radyografi ile tanımlanabilir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda ikinci yıl sonundaki erozyon insidansı yüzde 90'dır <sup>109,110</sup>. Bazı hastalarda, erozyonlar önce ulnar styloid veya metatarsophalangeal (MTF) eklemlerde ortaya çıkar. İleri vakalarda, ilgili eklemlerde füzyon olabilir. Kemik füzyonu, interkarpal eklem dışındaki eklemlerde nadir görülür <sup>111</sup>.

### **2.6.2.Manyetik Rezonans (MR)**

MR kemik erozyonlarını belirlemede düz radyografiden daha hassas bir tekniktir <sup>112</sup>. Erken artritli 55 hasta grubunda radyografi ve MRG karşılaştırıldığında; MRG MKF ve PİF eklemlerinde düz radyografiden yedi kat daha fazla erozyon tespit etmiştir <sup>113</sup>. MR, kemik erozyonunu düz filmlere oranla daha erken tespit edilebilir <sup>114</sup>.

MRG'de kemik iliği ödemi varlığı, daha sonra oluşabilecek eroziv hastalık için öngörücüdür <sup>115</sup>. MR kullanarak hipertrofik sinovyal doku miktarını belirlemek de mümkündür. MRG ile tespit edilen sinovyal proliferasyonun varlığı, kemik erozyonlarının gelişmesiyle ilişkilidir <sup>116</sup>. Bu görüntüleme tekniğinin kullanımı, özellikle ekstremitelerin görüntülenmesi için tasarlanmış MRG tarayıcılarının gelişimi ile hızlanabilir.

### 2.6.3.Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) yaygın olarak bulunur, nispeten ucuzdur ve hastaların radyasyona maruz kalmaması avantajları arasındadır. USG, sadece eklem değişikliklerinin tespitinde değil aynı zamanda tedavi alan hastalardaki değişikliklerin izlenmesinde de popülerlik kazanmıştır.

Yüksek çözünürlük ve yüksek frekanslı lineer transdüserlerin mevcudiyeti, sinovyal kalınlaşma, eklem efüzyonu ve yüzeysel erozyonların tespitini kolaylaştırmıştır. Bu teknolojik ilerlemeler özellikle RA hastalarında önemlidir, çünkü bu hastalar uzun ve sıkı takip gerektirir.

USG'de, sinovyal kalınlaşma, sinovyal efüzyon, erozyonlar tespit edilebilir. Birçok araştırmacı, RA'nın tanısı ve takibinde USG'nin yararını araştırmıştır. Gri skala USG, hastalığın ayırt edici özelliği olan kemik erozyonlarının tespitinde geleneksel radyografiden daha etkilidir. Ayrıca tendon ve sinovyumun kemik yüzeyindeki düzensizliklerin ve anormalliklerinin tanımlanmasında da yardımcı olabilir <sup>117</sup>.

USG'nin diz kıkırdağının erken artritik lezyonlarının tanısında önemli bir yerinin olduğu ve femoral kıkırdak incelemelerinin histolojik derecelendirmeye güçlü korelasyon gösterdiği bilinmektedir <sup>118,119</sup>. Ucuz, invaziv olmayan, güvenli ve erişimi kolay bir yöntem olan USG son yıllarda eklem kıkırdağının görüntülenmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır <sup>120,121</sup>.

Bu çalışmada RA'ya bağlı kıkırdak hasarı, ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlığı ölçülerek değerlendirildi.

### 2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT kortikal kemikteki yapısal değişiklikleri değerlendirmede yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak erken RA değerlendirmesinde radyasyon nedeniyle ve yumuşak dokuyu sınırlı gösterdiğinden çok sık kullanılmaz. RA'da servikal omurga tutulumunun değerlendirilmesinde özellikle atlantoaksiyel subluksasyonlar ve kırıklarda kullanılır <sup>122</sup>. BT ayrıca ileri evre kemik ankilozunu iyi gösterir. RA'da akciğer parankimal tutulumunun değerlendirilmesi için değerli bir görüntüleme aracıdır.

## 2.7.TANISI

RA tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Tanın konmasında fizik muayene, anamnez, labaratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

1987 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), RA'nın teşhisine yardımcı olan ve yaygın şekilde kullanılan sınıflandırma kriterlerini oluşturdu (Tablo 1). İlk beş kriter klinik; sadece son iki kriter laboratuvar testi veya radyografi gerektirmektedir. Ek olarak, ilk dört kriter RA tanısı konmadan önce en az 6 hafta boyunca mevcut olmalıdır. 1987 sınıflandırma kriteri, RA'da erken hastalık tanısı için sınırlı yarar sağlarken, RA için oldukça spesifik olan anti-CCP antikor testini de içermez. 2010 yılında, ACR/EULAR, RA'nın erken dönemine spesifik ve sensitif olmayı hedefleyen yeni sınıflandırma kriterlerini geliştirmek için biraraya geldi. En az bir eklemde sinovit varlığını ve başka bir alternatif tanı yokluğu koşulunu gerektiren 2010 sınıflandırma kriteri, dört alana dayalı bir bileşik puanlama sisteminden oluşuyor:

- (1) etkilenen eklemlerin sayısı ve yeri
- (2) anti-CCP antikorlarının ve romatoid faktörün varlığı ve seviyesi
- (3) akut faz reaktanları (ESH ve CRP)
- (4) 6 haftadan uzun süren semptomların süresi (Tablo 2) <sup>108</sup>.

**Tablo 1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

|                                    |                                                                                 |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Sabah tutukluğu                    | Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren                                          |
| Üç veya daha fazla eklemden artrit | Bir hekim tarafından tespit edilen, en az 6 haftalık eklem şişliği              |
| El eklemlerinde artrit             | El bileği, MKF ve PİF eklemlerinde en az 6 haftalık şişlik                      |
| Simetrik artrit                    | Eklemlerde simetri gösteren ve en az 6 hafta süren tutulma                      |
| Romatoid nodül                     | Bir hekim tarafından tespit edilen deri altı nodülleri                          |
| Romatoid faktör                    | Normal kişilerde %5 den daha düşük pozitif bulunan bir yöntemle bakılmış olmalı |
| Radyolojik değişiklikler           | El grafilerinde görülen erozyonlar ve periartiküler osteoporoz                  |

RA için bu 7 kriterden en az 4 tanesi karşılanmalıdır. 1-4. maddelerin 6 haftadan beri devam etmesi gerekmektedir. İki klinik tanıli hastalar dışlanmaz. Klasik, kesin veya olası RA gibi tanımlamalar yapılmaz.

**Tablo 2. 2010 EULAR/ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

|                                                                               | puan |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| Taranması gereken hedef popülasyon                                            |      |
| 1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit                         |      |
| 2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti                     |      |
| Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir |      |
| A.Eklem tutulumu*                                                             |      |
| 1 büyük eklem                                                                 | 0    |
| 2-10 büyük eklem                                                              | 1    |
| 1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)          | 2    |
| 4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)         | 3    |
| >10 eklem (en az biri küçük eklem)                                            | 5    |
| B.Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir) **               |      |
| Negatif RF ve negatif ACPA                                                    | 0    |
| Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA                                      | 2    |
| Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA                                    | 3    |
| C.Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)    |      |
| Normal CRP veya normal ESH                                                    | 0    |
| Anormal CRP veya anormal ESH                                                  | 1    |
| D.Semptom süresi                                                              |      |
| > 6 hafta                                                                     | 0    |
| $\geq 6$ hafta                                                                | 1    |



\*DİF, 1. karpometakarpal ve 1. metakarpofalangeal dahil edilmemiştir.

\*Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5 MTF, el bileği ve başparmak interfalangeal eklemi

\*Büyük Eklemler: Omuz, Dirsek, Kalça, Diz, Ayak Bileği

\*\*Negatif Sonuç: Belirlenen aralığın üst limitinin altında bir değere sahip olmasıdır.

\*\*Düşük Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinden fazla ancak üst limitin 3 katından küçük değere sahip olmasıdır.

\*\*Yüksek Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinin 3 katından büyük değere sahip olmasıdır.

Eğer laboratuvar RF'yi kantite edemiyorsa sadece (+) veya (-) olarak bildiriyorsa düşük pozitif sonuç olarak değerlendirilmelidir. ACPA: Anti Sitrülenmiş Protein Antikoru

Romatoid artritin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ;

-Erişkin still hastalığı

-Sjögren sendromu

-Sistemik lupus eritematozis

-Sistemik vaskülit

-Polimyaljiya romatika

-Spondiloartropatiler (reaktif artrit, psöriatik artrit)

-Osteoartrit

-Fibromyalji

-Kristal artropatiler (gut, psödogut)

-Enfeksiyöz artritler (rubella, parvovirüs, hepatit B ve C, lyme hastalığı, whipple hastalığı, septik artrit, bakteriyel endokardit) <sup>123</sup> .

### **2.7.2.Hastalık Aktivitesi**

RA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için günlük pratikte fayda sağlayan bazı skorlar oluşturulmuştur <sup>124,125</sup> . Bu skorlar hassas ve şiş eklemlerin sayısını (genellikle 28 tanımlı eklem), hasta ve hekimin görsel bir analog ölçekte (VAS) hastalık aktivitesinin global değerlendirmesini ve akut faz reaktanlarının ESH ve CRP seviyelerini içerir. DAS28 skoru RA'da hastalık aktivitesi için sıkça kullanılan bir ölçüdür <sup>126</sup> . Belli bir matematik formülü ile hesaplanır. Diğer hastalık aktivite skorları olan Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi ('Simple Disease Activity Index')(SDAI) ve Klinik Hastalık Aktivite İndeksinin ('Clinical Disease Activity Index')(CDAI), temel avantajı bir hesap makinesi kullanmadan hastalık aktivitesini değerlendirme yeteneğidir <sup>127</sup> . CDAI, bir laboratuvar markırına ihtiyaç duymadan anında skorlamaya izin verir. Bu skorlar, hastalık aktivitesini ve sıkı hastalık kontrolünü izlemek için faydalı araçlar olarak kullanılabilir ve tedavi kararlarını yönlendirebilir.

DAS-28 Skoru:

DAS-28 <2, 6 : hastalık remisyonda

DAS-28  $\leq$ 3, 2 : düşük hastalık aktivitesi

3, 2<DAS-28 $\leq$ 5, 1: orta hastalık aktivitesi

DAS-28>5, 1: yüksek hastalık aktivitesi şeklinde değerlendirilir <sup>128</sup> .

### **2.7.1.Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi**

RA'nın hastalar üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri değerlendirirken kullanılan birçok subjektif test bulunmaktadır. Bu testler sağlık durumunun belirlenmesinde doğrudan bilgi vermeyebilir fakat genellikle kullanımı kolay ve düşük maliyetlidir <sup>129</sup> .

Hastaların yaşam kalitesinin, hastalık ve psikolojik durumlarının değerlendirilmesinde Stanford Sağlık Sorgulama Formu (HAQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDE), Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOL-RA) kullanılabilir.

QOL-RA, RA'lı hastalar için geliştirilmiş hastalığa spesifik bir ölçek olup yaşam kalitesini çok boyutlu olarak değerlendirir. Evet/hayır şeklinde cevaplanmak üzere hazırlanmış 30 sorudan oluşur. Skorlar 0-30 arasında değişmekte olup yüksek skor düşük yaşam kalitesini gösterir. Çalışmamızda QOL-RA'nın Türkçe uyarlaması kullanılmıştır <sup>130</sup>.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoid artrit hastaları başta olmak üzere romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite maddesini içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ, fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir <sup>131</sup>. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır <sup>132</sup>.

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), iki bölümden oluşan bir ankettir. Bölüm 1; altı ana başlık içeren 38 maddeden oluşur. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmiştir. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Alınabilecek maksimum total puan 600'dür. Bölüm 2; sağlıkta en çok etkilenen günlük yaşam alanlarına ilişkin yedi ifadeden oluşuyor: mesleki iş, evi işleri, sosyal yaşam, kişisel ilişkiler, cinsel yaşam, hobiler ve tatil. Alınabilecek puan 0-7 arasında değişmektedir <sup>133</sup>.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) depresyon açısından riski belirlemek ve depresif semptomların düzeyini ve şiddet değişimini ölçen kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 cümleden oluşmaktadır. Sağlıklı ve hasta gruplara uygulanabilir. Her madde 0-3 arasında puan alır. Toplam her maddeden alınan puanların toplanması ile oluşur ve 0-63 arasında değişir. Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir. Beck (1961) tarafından geliştirilmiştir <sup>134</sup> ve Hisli tarafından Türkçeye uyarlanmıştır <sup>135</sup>.

## 2.8.TEDAVİSİ

RA hastaların çoğu için yaşam boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Mevcut tedaviler özellikle hastalığın erken döneminde başlanırsa çok etkili olabilir. RA'nın erken dönemleri hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) yapılan agresif tedaviyle daha iyi uzun dönem sonuçlara yol açtığı için bir “fırsat penceresi” gibi görünmektedir. Terapötik yaklaşımlar erken RA'lı hastalar ve kötü prognoz özellikleri olanlar için daha agresif olmalıdır. Kötü prognostik özellikler; fonksiyonel kısıtlılık, romatoid faktör veya anti-CCP antikor pozitifliği, radyografide erozif hastalık, ekstra-artiküler hastalık varlığıdır. RA, dinamik bir hastalık olduğundan ve tedavi rejimleri karmaşık olduğu için, romatologların hastaları izlemesi esastır <sup>108</sup>.

### 2.8.1.Non-farmakolojik Tedavi

RA tedavisinde çeşitli farmakolojik olmayan yaklaşımlar vardır. Amaç ilaç temelli tedavileri tamamlamaktır. Bunlar:

- Egzersiz
- Uyku
- Diyet
- Kilo kaybı
- Ek morbidite yönetimi (örneğin kardiyovasküler risk ve glisemik kontrol)
- Sigara bırakma <sup>136</sup>

### 2.8.2.Farmakolojik Tedavi

#### a-) Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)

RA'da NSAİİ'lerin kullanımı, analjezik ve antiinflamatuvar etkisinden dolayı en sık tercih edilen yardımcı tedavi şeklidir <sup>137</sup>. Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluşturur. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar genellikle oral, rektal, intramusküler şekilde uygulanabilir <sup>138</sup>. RA'da eklem hasarını önleme ve hastalık seyrini değiştirebilme etkileri gösterilememiştir <sup>139</sup>.

Gastrointestinal, kardiyak, renal ve hepatosellüler toksite gibi yan etkileri bulunmaktadır. Riskli hastalarda dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır.

### **b-)Glukokortikoidler**

RA'da düşük doz glikokortikoidler (ör. Günde 5-10 mg prednizon), eklem hastalığının semptomatik iyileşmesini sağlar ve RA'nın radyografik progresyonunu yavaşlatır. Glukokortikoidler, RA'da monoterapi olarak pek kullanılmaz. Yavaş etkili sentetik DMARD'larla tedaviye başlarken veya DMARD'lara yanıtın suboptimal olduğunda sinovyal inflamasyonu kontrol etmek amacıyla kullanılır. Uzun süreli glukokortikoid tedavisinin kullanımının toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, en yaygın kullanılan glukokortikoid olan prednizon, genel olarak, artiküler hastalığı tedavi etmek için günde 10 mg'den daha yüksek dozlarda kullanılmamalı ve DMARD tedavisinin başlamasından sonra, yavaşça azaltılmalı veya en düşük etkili dozda kullanılmalıdır. Oral olarak  $\geq 7,5$  mg/gün dozlarında prednizon ile uzun süreli tedavi, hem vertebral hem de kalça kırığı riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.

RA'da eklem içi glukokortikoid enjeksiyonları eklem inflamasyonunu baskılamak için yapılabilir ve özellikle diz, bilek gibi büyük eklemler tercih edilir. İntraartiküler enjeksiyon tedavisiyle DMARD tedavisine katkı sağlanır <sup>108</sup>.

### **c-)Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)**

**-Metotreksat:** RA'da metotreksat (MTX) tedavisi çoğu hasta için uygun birinci basamak ajandır <sup>140</sup>. Düşük doz metotreksatın antiinflamatuvar etkileri vardır, ancak neoplastik hastalıklarda kullanılan yüksek dozlarda ise antimetabolit etkileri görülür <sup>141</sup>. RA hastalarının çoğunda MTX tedavisine klinik olarak anlamlı yanıt alınır ve hastalığın radyografik ilerlemesini yavaşlatır. Monoterapi olarak da etkili olan MTX, sentetik DMARD'ların kombinasyonlarındaki ana ilaçtır ve biyolojik ajanlar, MTX ile birlikte kullanıldığında daha etkilidir. Tipik başlangıç dozu haftada bir kez ağızdan 7.5 mg'dır; daha sonra doz maksimum 20-25 mg arasında olacak şekilde gerektiğinde 2.5 mg ile 7.5 mg artışlarla arttırılabilir. MTX'in oral emilimi değişkendir; bu nedenle subkutan metotreksat oral metotreksata yanıt alınmadığında tercih edilebilir. Oral folat (günde 1-4 mg), yan etkileri azaltır ve birlikte verilmelidir. Kan hücre sayımı, karaciğer transaminaz

seviyeleri ve serum kreatinin takibi MTX tedavisi süresince 12 haftada bir (başlangıçta veya doz ayarlarında 2-4 haftada bir) yapılmalıdır. Önceden var olan karaciğer hastalığı, hepatit B veya C enfeksiyonu, devam eden alkol kullanımı ve böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dakika) olanlarda MTX kontrendikedir. Oral ülserler, bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması ve pnömoni en sık rastlanan yan etkilerdir. Pnömoni hariç, bu toksisiteler doz ayarlarına yanıt verir ve beraberindeki folik asidin kullanımıyla azalır. Renal fonksiyon MTX ve aktif metabolitlerinin temizliği için kritik öneme sahiptir; daha önce stabil olan hastalar, böbrek fonksiyonu bozulduğunda ciddi toksisiteler yaşayabilirler <sup>108</sup>.

**-Hidroksiklorokin:** Genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir DMARD olarak kabul edilir, ancak çok hafif hastalık dışında, nadiren monoterapi olarak kullanılır. Diğer DMARD'larla birlikte kullanılır. Başlıca yan etkileri bulantı, döküntü ve baş ağrısıdır. Önerilen doz günde 200-400 mg'dır <sup>136</sup>. Doz ayarı kiloya göre ayarlanmalıdır ve dozajın günlük 6,5 mg/kg'ı geçmemesi önerilir. Bunun nedeni nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olarak görülen retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin kullanan hastaların başlangıçta ve yıllık olarak düzenli bir şekilde göz testi yaptırmaları önerilir <sup>142</sup>.

**-Sülfasalazin (SSZ):** Sülfasalazin, salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. SSZ sıklıkla diğer DMARD'lerle kombine olarak kullanılmaktadır <sup>143</sup>. Plasebo kontrollü çalışmalarda, RA'nın inflamatuvar aktivitesini ve radyografik progresyonunu azaltmada 2 g/gün SSZ yararı olduğu gösterilmiştir <sup>144,145</sup>. İlacın yan etkileri çoğunlukla bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi şeklindedir ve genellikle doza bağlıdır. Erkeklerde, sperm sayısında ve motilitesindeki azalmaya bağlı geçici infertilite olabilir <sup>146</sup>.

**-Leflunomid:** Leflunomid, RA hastalarında genellikle metotreksat kontrendikasyonu veya intolerasyonu mevcutsa kullanılır. Leflunomid, gastrointestinal sistem yoluyla emilir ve aktif metabolit teriflunomide dönüştürülür. Etki şekli, pirimidin sentezinin engellenmesidir. Yaklaşık 15 günlük bir yarı ömre sahiptir. Eliminasyon, gastrointestinal sistem ve böbrekler yoluyla yapılır <sup>147</sup>. Metotreksata benzer şekilde, laboratuvar parametreleri izlenmelidir. Leflunomid'in hipertansiyon yan etkisi vardır. Hastaların kan basıncını değerlendirmeli ve gerekirse tedavi başlamadan önce tedavi edilmelidir. Eş zamanlı NSAİİ kullanımı bu fenomeni daha da kötüleştirebilir <sup>148</sup>. Sıkı kan

basıncı takibi sıklıkla tavsiye edilir. Leflunomid'in diğer olumsuz etkileri mide bulantısı, ishal ve döküntüdür. Hepatotoksisite tedavinin ciddi bir komplikasyonu olabilir. Uzun yarı ömrü nedeniyle, hayati tehlike oluşturan komplikasyonlar durumunda, kolestiramin ile (günde 3 kez 8 gr 11 gün boyunca) veya aktif kömürle yıkama yapılabilir <sup>149</sup>.

#### **d-)Biyolojik DMARD**

Biyolojik DMARD'lar çeşitli mekanizmalar ve yollar üzerinden çalışır. Mevcut ajanlar TNF'i, interlökin 6 reseptörlerini, T-hücre kostimülasyonunu veya B hücrelerini hedefler. İnterlökin 1'i hedef alan ajanlar ise sadece çok az vakada etkilidir.

TNF inhibisyonu yapan beş ajan mevcuttur ve RA tedavisinde onaylanmıştır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab-pegoldür. Diğer biyolojik DMARD'lardan Tocilizumab; interlökin 6'yı inhibe eden, Abatacept; T hücresi kostimülasyonunu ve miyeloid hücrelerin fonksiyonunu inhibe eden ve Rituximab; CD20 B hücrelerine etki eden monoklonal antikorlardır <sup>1</sup>.

Biyolojik DMARD'lar RA tedavisinde etkili ilaçlardır. RA'da MTX'le tedaviye rağmen aktif hastalığı olan hastalarda hastalığın belirtilerini ve semptomlarını azaltır ve RA'nın radyografik ilerlemesini büyük ölçüde azaltır. MTX ile birlikte kullanıldığında daha fazla etkinliğe sahiptirler. En büyük dezavantajları maliyet ve uzun vadeli toksisiteler hakkındaki endişelerdir.

Enfeksiyon riskinde artış tüm biyolojik ajanlarla ilgili bir endişedir. Tüm hastalar latent tüberküloz açısından taberkülin cilt testi veya interferon- $\gamma$  salınım testi ile taranmalıdır. Aktif tüberküloz veya tedavi edilmeyen latent tüberküloz, biyolojik DMARD'ların kullanımına mutlak bir kontrendikasyondur. Latent tüberkülozun yeniden aktivasyonu, anti-TNF ajanlarının başlatılmasından sonra meydana gelebilir, ayrıca diğer hücre içi patojenlerle (örneğin; Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis ve Listeria monocytogenes) enfeksiyon riskini de arttırmaktadır.

Biyolojik DMARD, tedavi edilmemiş hepatit B enfeksiyonu olan hastalara uygulanmamalıdır. Malignite öyküsü olan hastalarda biyolojik DMARD'ların kullanımı ile ilgili çok az veri vardır. 5 yıl içerisinde tedavi edilmiş solid malignite, cilt kanseri ve lenfoproliferatif malignite öyküsü olan hastalarda biyolojik ajanlar (ritüximab hariç) önerilmemektedir. Anti-TNF ajanları New York Kalp Birliği sınıf III veya IV konjestif

kalp yetmezliği veya ejeksiyon fraksiyonları % 50'den az olan hastalara uygulanmamalıdır  
108 .

### **e-)Hedefe Yönelik Sentetik DMARD**

**-Tofacitinib:** RA'da kullanımı için onay alan ilk hedefe yönelik DMARD'dır. JAK reseptörlerini inhibe ederek sinyal iletiminde ve hücre aktivasyonunda azalmaya neden olur. Tofacitinib günde iki kez oral 5 mg şeklinde alınır. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve transaminaz ve kreatinin seviyelerinde yükselmelerdir. Doza bağlı bir şekilde, toplam kolesterolü, yüksek ve düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL-LDL) seviyelerini artırır <sup>1,150</sup>.

### **f-)Diğer tedaviler**

RA'da altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin, azatiopirin ve siklofosfamid nadiren kullanılan diğer ilaçlardandır. Yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmezler.

## **2.9.FOLLİSTATİN-LİKE PROTEİN 1**

Follistatin-like protein 1 (FSTL-1); TSC-36 (Transforming growth faktör (TGF) $\beta$  1-stimulated clone 36) veya FRP (follistatin-related protein) olarak da adlandırılan ve ilk olarak fare osteoblastik hücrelerinde klonlanlanan bir glikoproteindir. FSTL-1 özellikle mezankimal kökenli hücrelerde eksprese edilir. İşlevi tam olarak bilinmemekle beraber hücre sağkalımı, çoğalması, farklılaşması, migrasyonu ve organ gelişimi düzenlenmesinde ve ayrıca kanser ve metastazda rol oynadığı düşünülmektedir. FSTL-1'den yoksun farelerde ölü doğum ve solunum, iskelet sisteminde birden fazla gelişimsel anormallikler görülmüştür. FSTL-1'in bağışıklıktaki rolü de tam olarak anlaşılmamıştır; FSTL-1 için hem anti hem de proinflamatuvar fonksiyonlar bildirilmiştir <sup>4</sup>.

DNA mikrodizileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, FSTL-1 mRNA'nın fare pençelerinde erken artrit oluşumu sırasında yüksek regülasyonu keşfedilmiş ve bu artışın belirgin olarak sinovyal pannus ve erozyona uğrayan kemiğin arasında olduğu gözlemlenmiştir <sup>5</sup>. Makrofaj ve fibroblastlarda FSTL-1'in aşırı ekspresyonu interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekrozis factor a (TNFa) ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini artırır ve sağlıklı farelerde ciddi artritlere neden olmuştur. FSTL-1'in nötralizasyonun, interferon (IFN)- $\gamma$  ve kemokin üretimini inhibe ederek artriti



iyileştirdiği gösterilmiştir <sup>5,6</sup>. Ayrıca FSTL-1 MAPK, JAK/STAT3 ve NF-κB sinyal yollarını aktive ederek fibroblast benzeri sinoviyal hücrelerde eklem yıkımında rol alan matriks metalloproteinazların (MMP1, MMP3 ve MMP13) ekspresyonunu önemli ölçüde arttırmıştır <sup>151</sup>. Ancak yapılan diğer çalışmalarda ise rekombinant FLST-1 ile tedavi edilen şiddetli artritli olan farelerde belirgin bir iyileşme görülmüştür. Histolojik analizler kıkırdak hasarının yanı sıra sinovyal inflamasyonu hafiflettiğini ve üriner deoksipiridinolin miktarındaki önemli düşüş, FLST-1'nin eklem yıkımı üzerindeki iyileştirici etkisini göstermiştir <sup>9</sup>. FSTL-1'in kondrosit proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks moleküllerinin farklılaşmasını ve ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici mekanizmanın önemli bir bileşeni olduğu da başka bir çalışmada belirtilmiştir <sup>10</sup>.

RA hastalarının serumunda ve sinovyal sıvısında FSTL-1 otoantikorları bulunduğu ilk önce bir otoantijen olarak tanımlanmış ve RA patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. FSTL-1 seviyeleri RA hastalarının yanı sıra ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sistemik skleroz ve polimiyozit/dermatomiyozit gibi diğer otoimmün hastalığı olan hastaların serumlarında da anlamlı olarak artmaktadır <sup>7</sup>. Yapılan bir klinik araştırmada, aktif sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA)'li çocukların serumlarında FSTL-1 düzeyinde yükselme olduğu ve FSTL-1'in akut makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) yüksek oranda regüle olduğu, MAS tedavisini takiben düştüğü görülmüştür. Yazarlar, yüksek FSTL-1'in sJIA'nın hayatı tehdit eden komplikasyonlarının bir tahminçisi olduğunu öne sürmüşlerdir <sup>152,153</sup>. Buna benzer şekilde Kawasaki hastalığında da aktif hastaların plazmasında, FSTL-1 konsantrasyonu yaşa uygun kontrollerden elde edilen plazmaya kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, FSTL-1'in yüksek seviyelerinin koroner arter anevrizmalarının gelişimi ile korele olduğu ve FSTL-1'in Kawasaki hastalığında kardiyak morbiditeyi öngörmeye değerli bir biyobelirteç olabileceği de öne sürülmüştür <sup>154</sup>.

Obezitenin kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Aşırı kilolu/obez hastaların serumunda artmış FSTL-1 seviyeleri bulunması, FSTL-1'e cevaben proinflamatuvar sitokinlerin 3T3-L1 adipositleri tarafından sentezlenmesinde artış olması; FSTL-1'in obezitede potansiyel bir inflamatuvar yanıt aracı olabileceğini düşündürmektedir

### 3.MATERYAL VE METOD

#### 3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kasım 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ni karşılayan yeni tanı ve takipli RA olan 56 hasta ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuna benzer özellikte 34 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alındı.

##### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

1. 18-55 yaş arası
2. Kooperasyon kurulabilen
3. 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış hastalar
4. Çalışmaya alınmayı kabul edenler çalışmaya alındı

##### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- 1.Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı gibi kronik hastalığa sahip olanlar
2. Malignensi öyküsü olanlar
3. Overlap veya çakışma sendromlu olanlar
4. Otoimmün veya otoinflamatuar başka bir hastalığa sahip olanlar
5. Geçirilmiş diz cerrahisi
6. Obezite/şişmanlık (vücut kitle indeksi >30 olanlar)
5. Alkol kullanımı olan hastalar
6. Akut /kronik enfeksiyonu olanlar
7. Gebelik

### 3.2. KLİNİK VERİLER

Tüm hastaların demografik özellikleri, kilo, boy ölçümü, vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ), hastalık süreleri, kullanmakta olduğu ilaçları tez çalışma formuna yazıldı. Hastaların ağrı değerlendirmesi vizüel analog skalası (VAS) ile yapıldı. Hassas ve şiş eklem muayenesi yapılarak sedimentasyon ve VAS sonuçlarıyla DAS-28 skoru hesaplandı. Hastaların yaşam kalitesinin, hastalık ve psikolojik durumlarının değerlendirilmesinde Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOL-RA), Stanford Sağlık Sorgulama Formu (HAQ), Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı.

QOL-RA, RA'lı hastalar için geliştirilmiş hastalığa spesifik bir ölçek olup yaşam kalitesini çok boyutlu olarak değerlendirir. Evet/hayır şeklinde cevaplanmak üzere hazırlanmış 30 sorudan oluşur. Skorlar 0-30 arasında değişmekte olup yüksek skor düşük yaşam kalitesini gösterir. Çalışmamızda QOL-RA'nın Türkçe uyarlaması kullanılmıştır.<sup>130</sup>

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoid artrit hastaları başta olmak üzere romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite maddesini içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ, fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>131</sup>. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır<sup>132</sup>.

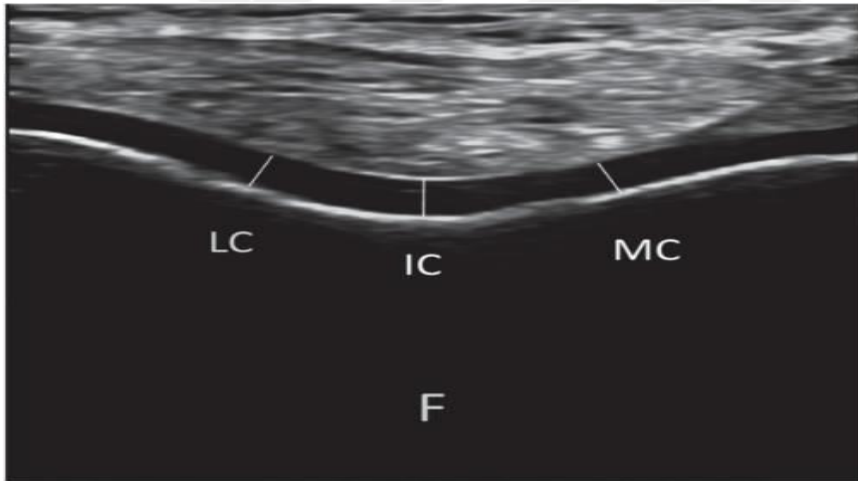
Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), iki bölümden oluşan bir ankettir. Bölüm 1; altı ana başlık içeren 38 maddeden oluşur. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmiştir. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Alınabilecek maksimum total puan 600'dür. Bölüm 2; sağlıkta en çok etkilenen günlük yaşam alanlarına ilişkin yedi ifadeden oluşuyor: mesleki iş, evi işleri, sosyal yaşam, kişisel ilişkiler, cinsel yaşam, hobiler ve tatil. Alınabilecek puan 0-7 arasında değişmektedir<sup>133</sup>.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) depresyon açısından riski belirlemek ve depresif semptomların düzeyini ve şiddet değişimini ölçen kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 cümleden oluşmaktadır. Sağlıklı ve hasta gruplara uygulanabilir. Her madde 0-

3 arasında puan alır. Toplam her maddeden alınan puanların toplanması ile oluşur ve 0-63 arasında değişir. Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir. Beck (1961) tarafından geliştirilmiştir <sup>134</sup> ve Hisli tarafından Türkçeye uyarlanmıştır <sup>135</sup>.

### 3.3. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Kartilaj kalınlığı ölçümleri lineer prob kullanılarak bilateral olarak yapıldı (7-12 MHz Logiq P7, GE Medical Systems, ABD). Çalışmaya alınan kişiler, maksimum fleksiyonda dizleri ile muayene masasına otururken, prob suprapatellar alana (aksiyel olarak) yerleştirildi; distal femoral kıkırdak, keskin kemikli (femur) korteks ve suprapatellar yağ arasında kuvvetli bir yankısız yapı olarak görüldü (şekil 1). Her dizden üç orta nokta ölçümü - lateral femur kondil (LFC), interkondiler alan (İCA) ve medial femur kondil (MFC) alındı. Tüm ultrasonlar aynı merkezde aynı kişi tarafından yapıldı.



**Şekil 1. Femoral kıkırdak ölçümlerini gösteren ultrasonografik görüntü (suprapatellar aksiyal görünüm). (LC: lateral kondil, IC: interkondiler alan, MC:medial kondil, F: femur)**

### 3.4. KAN ÖRNEKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda olan bireylerin kanları biyokimya tüplerine konularak 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serum örnekleri endorflara konarak çalışılncaya kadar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda saklandı.

Laboratuvar bulgularından eş zamanlı olarak bakılmışsa hasta grubunda Hemogram, Sedimantasyon (ESH), CRP, RF, Anti-CCP; kontrol grubunda ise Hemogram, Sedimantasyon (ESH), CRP sonuçları kaydedildi. Hasta ve kontrollerin -80°C dondurucuda saklanan örneklerinden çalışma günü geldiğinde, serum FSTL-1 düzeyleri Human FSTL-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) ticari kit (Sunred ) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Elde edilen sonuçlar tez çalışma formuna yazıldı.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 18 programına kaydedilerek analiz edildi. Tüm verilerin frekans değerleri, yüzdeleri, aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılığı belirlemek için ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplar bazında değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyini araştırmak için Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması durumunda veriler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 56 hasta ve kontrol grubuna 34 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $42.05 \pm 7.307$  yıl idi ve 17'si (% 30.4) erkek, 39'u (% 69.6) kadındı. Kontrol grubunun ortalama yaşı  $41.85 \pm 6.306$  olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 9'u (% 26,5) erkek, 25'i (%73.5) kadındı. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ)  $24.85 \pm 2.776$  kontrol grubunun VKİ  $25.44 \pm 3.034$  idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Tablo-3'de hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri verilmiştir.

**Tablo-3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

| Parametre                                                                  | Hasta (Ort $\pm$ SS) | Kontrol (Ort $\pm$ SS) | p    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------|
| <b>n</b>                                                                   | 56                   | 34                     |      |
| <b>Yaş (yıl)</b>                                                           | $42.05 \pm 7.307$    | $41.85 \pm 6.306$      | ,957 |
| <b>Cinsiyet (erkek/kadın)</b>                                              | 17/39                | 9/25                   | ,695 |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                              | $24.85 \pm 2.776$    | $25.44 \pm 3.034$      | ,330 |
| VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *: $p < 0,05$ |                      |                        |      |

Hastaların ortalama hastalık süresi  $8.60 \pm 7.150$  yıl idi. Hastalarda ortalama  $4.37 \pm 7.357$  hassas eklem mevcut iken, ortalama  $0.25 \pm 0.879$  şiş eklemi vardı. VAS değerleri (0-10) ortalama  $4.64 \pm 1.470$  idi. DAS-28 skorları ortalama  $3.20 \pm 1.33$  idi. RF düzeyleri ortalama  $108.65 \pm 165.215$  (Normal  $< 20$  IU/ml) idi. Anti-CCP düzeyleri ortalama  $79.14 \pm 77.830$  (Normal  $< 1.5$  U/ml) idi. Hastaların mevcut klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-4'de özetlenmiştir.

**Tablo-4. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri**

| Parametre                         | Hasta (Ort±SS) |
|-----------------------------------|----------------|
| Hastalık süresi (yıl)             | 8.60±7.150     |
| Hassas eklem sayısı               | 4,37±7.357     |
| Şiş eklem sayısı                  | 0.25±0.879     |
| VAS (0-10)                        | 4.64±1,470     |
| DAS-28                            | 3.20±1.330     |
| RF                                | 108.65±165.215 |
| Anti-CCP                          | 79.14±77.830   |
| WBC                               | 8.67±2.296     |
| Sedimentasyon                     | 14.29±11.547   |
| CRP                               | 2,16±8.857     |
| Ort: Ortalama, SS: Standart sapma |                |

Hastaların 41'inde (%73.2) RF pozitif, 45'inde (%80.4) Anti-CCP pozitif olarak değerlendirildi. Bu durum Tablo-5'de gösterilmiştir.

**Tablo-5. Hastaların RF (+) ve Anti-CCP (+) yüzdeleri**

| parametre    | Hasta sayısı | %    |
|--------------|--------------|------|
| RF(+)        | 41           | 73.2 |
| Anti-CCP (+) | 45           | 80.4 |

Hastaların 29'u (%52.7) MTX, 11'i (%19.6) leflunomid, 22'si (%39.3) hidroksiklorokin, 8'i (%14.3) sülfasalazin, 4'ü (%7.1) NSAİİ, 30'u (%53.6) metilprednizolon, 8'i (%14.3) prednizolon, 17'si (%30.4) biyolojik ajan kullanmakta idi. Biyolojik ajan tedavisi olarak etanercept, infliximab, abatacept, adalimumab, tosilizumab, sertolizumab, golimumab almaktaydı. Bu durum Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6. Hastaların kullandığı ilaçlar**

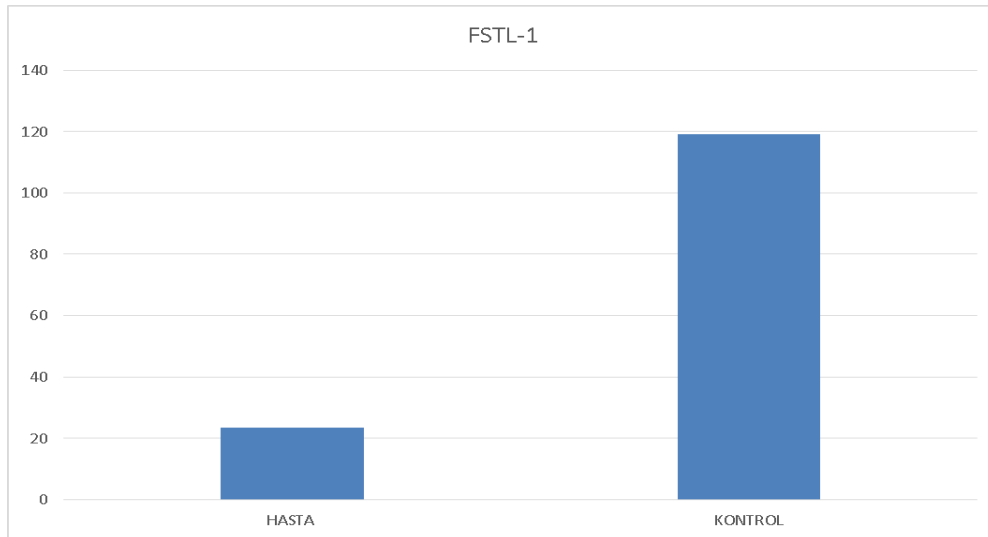
| <b>Tedavi</b>                               | <b>Kullanan hasta sayısı</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Metotreksat</b>                          | 29                           | 52.7     |
| <b>Leflunomid</b>                           | 11                           | 19.6     |
| <b>Hidroksiklorokin</b>                     | 22                           | 39.3     |
| <b>Sülfasalazin</b>                         | 8                            | 14.3     |
| <b>NSAİİ</b>                                | 4                            | 7.1      |
| <b>Metilprednizolon</b>                     | 30                           | 53.6     |
| <b>Prednizolon</b>                          | 8                            | 14.3     |
| <b>Biyolojik ajan</b>                       | 17                           | 30.4     |
| <b>NSAİİ: nonsteroid antiinflatuar ilaç</b> |                              |          |

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, sedimentasyon, CRP ve WBC hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0.05$ ), HGB değerleri kontrol grubunda daha yüksekti; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p:0.025$ ). FSTL-1 düzeyi hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0.05$ )(Grafik 1). Bu durum Tablo-7'de gösterilmiştir.



**Tablo-7.Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

| Parametre                                      | Hasta<br>(Ort±SS)      | Kontrol<br>(Ort±SS)     | p             |
|------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------|
| <b>FSTL-1 (ng/ml)</b>                          | 23.56±109.51<br>(n=55) | 119.03±221.62<br>(n=31) | <b>0.000*</b> |
| <b>CRP (0-0,5) (mg/dl)</b>                     | 2,16±8.857<br>(n=56)   | 0.45±0.344<br>(n=34)    | <b>0.001*</b> |
| <b>WBC</b>                                     | 8.67±2.296<br>(n=56)   | 7.01±1.308<br>(n=34)    | <b>0.000*</b> |
| <b>Sedimentasyon<br/>(mm/saat)</b>             | 14.29±11.547<br>(n=56) | 10.32±8.387<br>(n=34)   | <b>0.091</b>  |
| <b>HGB(g/dl)</b>                               | 12.94±2.006<br>(n=56)  | 13.85±1.764<br>(n=34)   | <b>0.025*</b> |
| *: p<0,05<br>FSTL-1:Follistatin-like protein-1 |                        |                         |               |

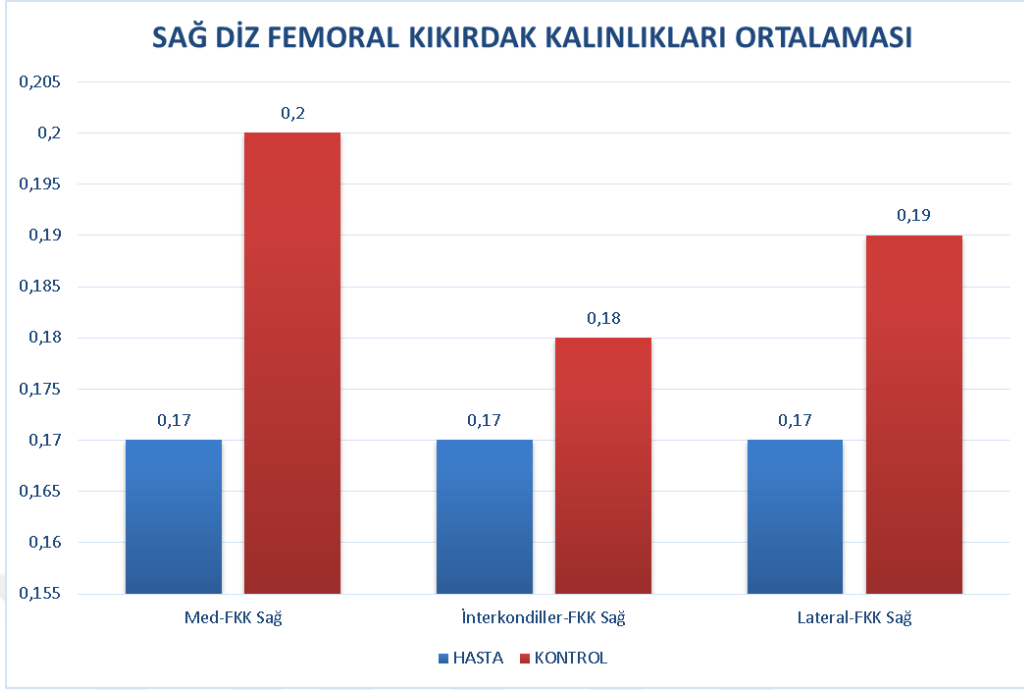


Grafik 1: Ortalama serum FSTL-1 düzeyi hasta grubunda sol kolonda, kontrol grubunda sağ kolonda gösterilmektedir.

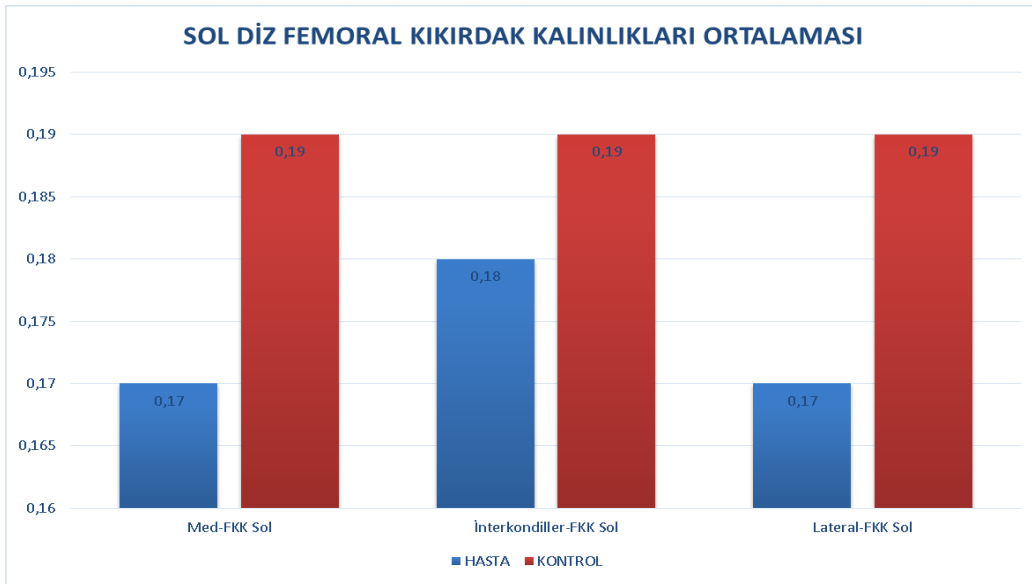
Hasta ve kontrol grubunun femoral kartilaj kalınlığı karşılaştırıldığında; sağ FLC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol MFC, sol İCA kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha inceydi (Grafik 2-3). Sağ İCA ve sol İCA kalınlığı hasta grubunda daha ince olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p: 0.127 ve p: 0.173). Ancak sağ LFC, sağ MFC, sol LFC, sol MFC değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha inceydi. (  $p<0.05$ ). Tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo-8.Hasta ve kontrol grubunda femoral kartilaj kalınlığı değerlerinin karşılaştırması**

| Parametre                                                                                                                       | Hasta<br>(Ort±SS) | Kontrol<br>(Ort±SS) | p             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------|
| <b>n</b>                                                                                                                        | 56                | 34                  |               |
| <b>Sağ FLC</b>                                                                                                                  | 0.17±0.030        | 0.19±0.028          | <b>0.020*</b> |
| <b>Sağ MFC</b>                                                                                                                  | 0.17±0.037        | 0.20±0.030          | <b>0.000*</b> |
| <b>Sağ İCA</b>                                                                                                                  | 0.17±0.039        | 0.18±0.036          | <b>0.127</b>  |
| <b>Sol LFC</b>                                                                                                                  | 0.17±0.033        | 0.19±0.027          | <b>0.003*</b> |
| <b>Sol MFC</b>                                                                                                                  | 0.17±0.037        | 0.19±0.026          | <b>0.000*</b> |
| <b>Sol İCA</b>                                                                                                                  | 0.18±0.040        | 0.19±0.035          | <b>0.173</b>  |
| <b>LFC: lateral femoral kondil</b><br><b>MFC: medial femoral kondil</b><br><b>İCA: interkondiler alan,</b><br><b>*p&lt;0.05</b> |                   |                     |               |



Grafik-2: Hasta ve kontrol grubunda sağ diz femoral kıkırdak kalınlıkları (medial, interkondiler, lateral) ortalaması. FKK: femoral kıkırdak kalınlığı



Grafik-3: Hasta ve kontrol grubunda sol diz femoral kıkırdak kalınlığı (medial, interkondiler, lateral) ortalaması. FKK: femoral kıkırdak kalınlığı

Hasta ve kontrol grubunda FSTL-1 ile femoral kartilaj kalınlığı arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Hastalarda FSTL-1 düzeyi ile sağ LFC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol MFC, sol İCA kartilaj kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı (tablo-9). Kontrol grubunda ise FSTL-1 düzeyi ile sağ LFC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol İCA kartilaj kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı, sol MFC kartilaj kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı ( tablo-10).

**Tablo-9. Hasta grubunda FSTL-1 ile Femoral Kartilaj Kalınlığı Arasındaki İlişki**

| parametre               | Sağ LFC | Sağ MFC | Sağ İCA | Sol LFC | Sol MFC | Sol İCA |          |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                         | -,051   | ,023    | ,039    | -,020   | ,099    | ,053    | R        |
| <b>FSTL-1</b>           | ,712    | ,870    | ,777    | ,882    | ,472    | ,703    | <b>p</b> |
| *. P<0.05<br>**. P≤0.01 |         |         |         |         |         |         |          |

**Tablo-10.Kontrol grubunda FSTL-1 ile Femoral Kartilaj Kalınlığı Arasındaki İlişki**

| parametre               | Sağ LFC | Sağ MFC | Sağ İCA | Sol LFC | Sol MFC | Sol İCA |          |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                         | ,173    | ,202    | ,187    | ,157    | ,368*   | ,164    | R        |
| <b>FSTL-1</b>           | ,353    | ,276    | ,313    | ,399    | ,042    | ,377    | <b>p</b> |
| *. P<0.05<br>**. P≤0.01 |         |         |         |         |         |         |          |

Hastaların klinik parametreleri ile laboratuvar değerleri arasında pearson ve spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastalarda ölçülen FSTL-1 değerleri ile hastalık aktivite belirteçleri DAS-28, şiş eklem, hassas eklem, VAS, ESH, CRP değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum tablo-11’de gösterilmiştir. FSTL-1 ile diğer laboratuvar ve klinik parametrelerinden yaş, VKİ, hastalık süresi, WBC, HGB, RF, Anti-CCP değerleri arasında korelasyon görülmedi. Bu durum ise tablo-12’de gösterilmiştir.

**Tablo-11. FSTL-1 düzeyinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi**

| Parametre           | DAS- 28 | Hassas Eklem | Şiş Eklem | VAS  | ESH  | CRP   |          |
|---------------------|---------|--------------|-----------|------|------|-------|----------|
|                     | -,034   | -,053        | ,064      | ,010 | ,095 | -,077 | <b>R</b> |
| <b>FSTL-1</b>       | ,807    | ,698         | ,641      | ,944 | ,492 | ,578  | <b>p</b> |
| <b>*. P&lt;0.05</b> |         |              |           |      |      |       |          |

**Tablo-12. FSTL-1 düzeyinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi**

| Parametre          | Yaş   | VKİ  | Hastalık süresi | WBC  | HGB   | RF    | Anti-CCP |          |
|--------------------|-------|------|-----------------|------|-------|-------|----------|----------|
|                    | -,107 | ,145 | -,066           | ,101 | -,097 | -,066 | -,062    | <b>R</b> |
| <b>FSTL-1</b>      | ,437  | ,292 | ,633            | ,464 | ,479  | ,633  | ,655     | <b>p</b> |
| <b>*.P&lt;0.05</b> |       |      |                 |      |       |       |          |          |

Hastaların yaşam kalitesi, fonksiyonel ve psikolojik durumlarının değerlendirildiği anketler ile FSTL-1 değerleri arasında spearman korelasyon analizi yapıldı. FSTL-1 düzeyi ile HAQ, QOL-RA, BDÖ ve nottingham-ağrı, nottingham-duygusal, nottingham-uyku, nottingham-sosyal, nothingam-enerji, notthingam bölüm 1 total ve bölüm 2 total skorları arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum tablo-13’de gösterilmiştir.

**Tablo-13.Hastaların FSTL-1 düzeyi ile yaşam kalitesi, fonksiyonel ve psikolojik durumları arasındaki ilişki**

| Parametre     | HAQ   | QOL-RA | BDÖ   | NHP-<br>Bölüm 1 | NHP-<br>Bölüm 2 |          |
|---------------|-------|--------|-------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>FSTL-1</b> | -,050 | -,074  | -,060 | -,094           | -,199           | <b>R</b> |
|               | ,715  | ,590   | ,664  | ,496            | ,145            | <b>p</b> |
| *.p<0.05      |       |        |       |                 |                 |          |

## 5. TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA), eklemleri ve diğer dokuları etkileyen, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve multifaktöriyel bir patogenezi olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA eklemlerde, kemik ve kıkırdakta fonksiyon kaybına yol açan ve deformasyona neden olan geri dönüşümsüz hasara yol açar. RA, yetişkinde yıllık yaklaşık olarak 3/10.000 insidanda ve dünya çapında yaklaşık %1 prevalansta görülen yaygın bir hastalıktır. Kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir. RA hastalığında birçok neden suçlansa da etiyolojisi ve patogenezdaki inflamasyon süreci hâlâ araştırılmaya devam ediliyor. FSTL-1, özellikle mezenkimal kökenli (kardiyomiyositler, kondrositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi) hücrelerden eksprese edilen ekstrasellüler bir glikoprotein olup fonksiyonu hâlâ belirsiz olsa da inflamatuvar rolü olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bazı çalışmalarda FSTL-1'in RA ve diğer otoimmün hastalıkların ve oluşan artrit patogenezinde önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir.

Li ve arkadaşlarının RA, Reaktif Artrit (ReA), Psöriatik Artrit (PsA), Ankilozan Spondilit (AS), Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit (UK), SLE, Primer Sjögren Sendromu, Sekonder Sjögren sendromu, Sistemik Skleroz (SSc), Polimiyozit/Dermatomyozit (PM/DM) hastasında FSTL-1 serum seviyelerini araştırarak çalışmada RA, UK, SLE, SSc ve PM/DM hastalarında belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuş ve RA hastalarında hastalık aktivitesinin FSTL-1 seviyelerinin korele olduğu görülmüştür. Ayrıca sonrasında tedavi edilen RA hastalarının serum FSTL-1 seviyelerinde anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada RA hastalarında FSTL-1'in serum seviyelerinin sinovyal sıvıdaki seviyelerinden daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda serum FSTL-1 düzeyi hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, RA grubunda anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0.05$ ). RA hastalarında FSTL-1 düzeyi DAS-28 hastalık aktivite skoru arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda alınan RA hastaları tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hasta grubumuzun tedavi altında olması belki de çalışmalarda proinflamatuvar etkisi olduğu gösterilen FSTL-1 düzeyinin düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Kim ve arkadaşlarının erişkin başlangıçlı still hastalığı (EBSH) ve RA tanılı hastalarında FSTL-1, IL-18 ve S100A8/A9 düzeylerinin incelediği çalışmada; EBSH'da S100A8/A9 düzeylerinde artış olmasına rağmen, FSTL-1 düzeyinde EBSH ile RA

hastaları veya kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiş. Ek olarak, ESBH'da serum FSTL-1 ile sedimentasyon, CRP ve sistemik hastalık aktivite skoru gibi bilinen hastalık aktivite belirteçleri ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir<sup>156</sup>. Bu literatüre bakıldığında RA hastalarının FSTL-1 düzeyi kontroldekilerden daha düşük saptanmış. Bu literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da RA hastalarında FSTL-1 düzeyi kontroldekilerine kıyasla daha düşük saptandı. RA gibi EBSH inflamasyonla seyreden bir hastalık olup burda da FSTL-1 ile hastalık aktivite belirteçleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da FSTL-1 ile ESH, CRP, DAS-28 gibi hastalık aktivite belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı.

Wilson ve arkadaşlarının FSTL-1'in juvenil romatoid artrit (JRA) hastalarının serum ve sinovyal sıvısında inceledikleri bir çalışmada; oligoartiküler veya poliartiküler JRA alt tipindeki ortalama serum FSTL-1 konsantrasyonları kontrollerdekilerden anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak sistemik başlangıçlı JRA'lı hastalarda ortalama FSTL-1 konsantrasyonu, diğer 3 gruptakilere göre anlamlı şekilde artmıştı. Çalışmanın neticesinde; sistemik başlangıç JRA'nın FSTL-1'in yüksek serum ve sinovyal sıvı konsantrasyonları, diğer JRA formlarında gözlenmeyen bulgular ile karakterize olduğunu görülmüş ve serum FSTL-1 konsantrasyonundaki yükselmeler, yüksek ESH ve yüksek trombosit sayısı da dahil olmak üzere sistemik başlangıçlı JRA'da hastalık aktivitesinin belirteçleri ile yakından korele olduğu gözlenmiş, ancak oligoartiküler veya poliartiküler JRA alt tiplerinde bu korelasyon gözlemlenmemiş. Ayrıca sinovyal sıvıdaki FSTL-1 konsantrasyonu 2-3 kat serumdakinden daha yüksek görülmüş. Bu veriler doğrultusunda, FSTL-1'in sistemik başlangıçlı JRA alt tipinde hastalık aktivitesinin biyobelirteç olarak yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir<sup>157</sup>. Bizim çalışmamızda poliartiküler seyreden RA'lı hastaların serum FSTL-1 düzeyi kontroldekilerden daha düşüktü ve poliartiküler ve oligoartiküler JRA gibi hastalık aktivite belirteçleri olan ESH, CRP ile korelasyon saptanmadı.

Görelık ve arkadaşlarının FSTL-1 düzeyinin sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA)'lı hastalarda araştırdığı bir çalışmada; 28 sJIA ve 30 sağlıklı kontrolün serum FSTL-1 düzeyi karşılaştırılmış. Serum FSTL-1 seviyeleri sJIA'nın hastalarında yüksek bulunmuş. FSTL-1 düzeyleri sJIA komplikasyonu olan akut makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) sırasında belirgin şekilde yükseldiği (ortalama 279.8 ng/ml) ve tedaviden



sonra normale döndüğü ( $p<0.001$ ) görülmüştür. FSTL-1 seviyeleri, sIL-2Ra ve ferritin de dahil olmak üzere serum inflamasyon belirteçleri ile korelasyon saptanmıştır<sup>152</sup>.

Görelık ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise; Kawasaki hastalığında FSTL-1 plazma seviyesini tanı anında, hastalığın başlamasından 2 hafta, 6 hafta ve 6 ay sonra 48 hastada incelemiş ve 23 sağlıklı kontrol FSTL-1 plazma seviyeleri ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak plazma FSTL-1 düzeyleri, akut Kawasaki hastalarında kontroldeki kişilere göre yüksek bulunmuş. FSTL-1 seviyeleri, hastalığın başlamasından 2 hafta sonra, önemli ölçüde yüksek kalmış, ancak 6 ay sonra kontrol seviyelerine geri dönmüş. Ayrıca koroner arter anevrizmalı yedi hastanın tanı anında FSTL-1 düzeyleri anevrizma gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Bu sonuçlara dayanarak FSTL-1'in yüksek seviyelerinin koroner arter anevrizmalarının gelişimi ile korele olduğu ve FSTL-1'in Kawasaki hastalığında kardiyak morbiditeyi öngörmekte değerli bir biyobelirteç olabileceği de öne sürülmüştür<sup>154</sup>. Yapılan bu çalışmalara da bakıldığında sJIA ve Kawasaki gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarda da FSTL-1 düzeyi tedavi öncesinde yüksek sonrasında düşme göstermiştir. Bizim çalışmamızda da RA hastaları (steroid, NSAİİ, DMARD, Biyolojik ilaçlar) tedavisi alıyordu. Bundan dolayı hastalarımızda FSTL-1 düzeylerinin düşük olduğunu öngörmekteyiz. Aynı zamanda çalışmamızda serum FSTL-1 düzeyi ile serum inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP) ve hastalık aktivite belirteci DAS-28 skoru arasında korelasyon saptanmadı.

Ultrasonografik femoral kartilaj kalınlığı (eklem kıkırdak kalınlığı) ölçümü, inflamatuvar artrit ile seyreden hastalıklarda kıkırdak hasarının değerlendirilmesi için noninvaziv bir yöntem olarak bazı çalışmalarda kullanılmıştır.

Batmaz ve arkadaşları Behçet ve psöriatik artrit (PsA) hastalarının ultrasonografik distal femoral kartilaj kalınlığını iki ayrı çalışmada değerlendirmişlerdir. 31 behcet hastası (BH) ve 31 sağlıklı kontrolün ultrasonografik distal femoral kartilaj kalınlığının değerlendirdiği çalışmada BH hastalarının kıkırdak ölçümleri, sol dizde İCA, LFC ve her iki dizde MFC'de anlamlı olarak incelmisti<sup>158</sup>. 33 PsA ve 31 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada kıkırdak kalınlıkları PsA hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında benzer bulunmuş. Ancak, kıkırdak kalınlığı ile Maastricht Ankylosing Spondylitis Antesitis Skoru, Bath AS fonksiyonel indeksi ve Bath AS hastalık aktivite indeksi skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır<sup>159</sup>.

Kaya ve ark. Sistemik lupus eritematozis hastalarının kıkırdak kalınlığının sağlıklı kişilerle karşılaştırdığı çalışmada SLE hastalarının tüm ölçüm bölgelerinde kontrol grubuna göre daha kalın femoral kıkırdak değerlerine sahipti ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yirmi iki hasta (%75.9) kortikosteroid kullanıyordu ve bu hastalar sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında, fark sağ İCA, sol İCA ve sol LFC’de istatistiksel olarak anlamlı şekilde sonuçlanmış. SLE hastalarının daha kalın femoral kıkırdak değerlerine sahip olduğunu ve bu artışın kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir <sup>160</sup>.

Mesci ve arkadaşlarının 40 RA ve 40 sağlıklı kontrolün distal femoral kıkırdak kalınlığının ultrasonografik olarak değerlendirdiği bir çalışmada RA’lı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında medial femoral kondiler kıkırdakların bilateral ince olduğu saptanmış. İnterkondiler alan ve lateral femoral kondiler kıkırdak kalınlıklarında ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiş. Kıkırdak kalınlıkları ile hastaların karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmamış<sup>161</sup>. Bizim çalışmamızda RA hastaları ve kontrol grubunun femoral kartilaj kalınlığı karşılaştırıldığında; sağ LFC, sağ MFC, sağ İCA, sol LFC, sol MFC, sol İCA kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha inceydi. Sağ İCA ve sol İCA kalınlığı hasta grubunda daha ince olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Ancak sağ LFC, sağ MFC, sol LFC, sol MFC değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı.

RA hastalarında serum FSTL-1 düzeyi ile femoral kartilaj kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma literatürde rastlamadık. Bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır. Birkaç çalışmada FSTL-1 düzeyi kemik ve kıkırdak dejenerasyonu ile seyreden hastalıklarda incelenmiştir.

Qu ve arkadaşlarının femurbaşı osteonekrozun FSTL-1 ile ilişkisini araştıran çalışmasında serum FSTL-1 seviyesinde osteonekrozlu hastalar ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark bulunmamış. Ancak aynı çalışmada insan kıkırdak kültür modelinde, FSTL-1, inflamatuvar sitokinlerin ve kıkırdak parçalanma enzimlerinin üretimini teşvik ettiği görülmüş ve femurbaşı osteonekrozlu hastalarının dejenere kıkırdağında ve FSTL-1 ile muamele edilmiş kondrositlerde NF-κB sinyal yolunun aktivasyonu tespit edilmiş. Ek olarak, bir NF-κB inhibitörünün uygulanması, FSTL-1 tarafından indüklenen inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmış ve majör kıkırdak matriks

bileşenlerinin (agrekkan ve kollajen II) seviyesini koruduğu görülmüştür. Bu sonuçlara binaen çalışmada FSTL1'in femurbaşı osteonekrozda dejenerasyonun ilerlemesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür<sup>162</sup>.

Wang ve arkadaşları ise FSTL-1'in osteoartritli (OA) hastalarda düzeyini değerlendirdikleri çalışmalarında; serum ve sinovyal sıvı FSTL-1 seviyelerini kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuşlardır. Serum FSTL-1 düzeylerinin Kellgren and Lawrence derecesi ve eklem aralığı daralması ile anlamlı, fakat boy ile ters korelasyon gösterdiği ve ek olarak kadın OA hastalarının serum ve sinovyal sıvıda FSTL-1 düzeylerinin erkek OA hastalarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. FSTL-1'in yüksek seviyede olması uzun süreli kronik inflamasyonun, OA hastalarında sinovyal hücre hiperplazisini ve neovaskülarizasyonu uyarabildiğini ve bunun sonucunda OA hastalarında daha fazla FSTL-1 üretimine neden olabileceğiyle ilişkilendirmişlerdir<sup>163</sup>.

Chaly ve arkadaşlarının fare modelinde FSTL-1'in kıkırdak üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; FSTL-1'in, kondrosit proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks moleküllerinin farklılaşmasını ve ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici mekanizmanın çok önemli bir bileşeni olduğunu göstermiş. FSTL-1, TGFβ'ye cevap olarak mezenkimal kök hücrelerinde aktive olan çok sayıda sinyal yolu arasında kritik bir rol oynamıştır<sup>10</sup>.

Kawabata ve arkadaşlarının artritli fare modelinde yaptığı çalışmada ise rekombinant FLST-1 ile tedavi edilen şiddetli artritli olan farelerde belirgin bir iyileşme görülmüş; ayrıca kıkırdak hasarının yanı sıra sinovyal inflamasyonu azalttığını ve FLST-1'nin eklem yıkımı üzerindeki iyileştirici etkisini de göstermiştir<sup>9</sup>. Bu hayvan modeli çalışmalarda ise FSTL-1 in kıkırdak üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmüştür.

FSTL-1'in RA hastalarında kıkırdak üzerine olan etkisini serumdaki FSTL-1 düzeyi ile ultrasonografik distal femoral kıkırdak kalınlığı değerleri arasındaki ilişkiye bakarak araştırdığımız çalışmada; hastalarda FSTL-1 düzeyi ile femoral kartilaj kalınlığı arasında koreslasyon saptanmadı. Sadece kontrol grubunda sol MFC kartilaj kalınlığı ile serum FSTL-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda RA hastalarında kıkırdak kalınlığı kontrole göre daha inceydi. Bu da RA hastalığının seyri sırasında gelişen kıkırdak harabiyetini açıklamaktaydı. Ancak FSTL-1'in hastalarda kıkırdak kalınlığı üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkisini çalışmamızda açıklayacak bir korelasyon saptamadık.

Çalışmamız ayrıca bazı limitasyonlara sahipti. Bunlar; çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve hastaların tedavi alıyor olmalarıdır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların femoral kartilaj kalınlığı kontroldekilerine göre daha inceydi. RA hastalığında eklem kartilajının etkilendiğini ve incelendiği bilinmekte olup ultrasonografik femoral kartilaj kalınlığı ölçümü hastalığın progresyonun takibinde kullanılabilecek pratik ve noninvaziv bir yöntem olarak düşünülebilir.

2. Tedavi alan RA hastalarının FSTL-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. RA hastalığında inflamasyonda rolü olduğu düşünülen FSTL-1 tedavi ile gerilediği önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda da tedaviyle inflamasyonun baskılanması FSTL-1 düzeyinin düşüklüğünü açıklayabilir.

3. Çalışmamızda hastalarda FSTL-1 düzeyi ile femoral kartilaj kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı. FSTL-1'in kırkırdak üzerinde etkisinin ortaya konması için ileri ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Hastaların FSTL-1 düzeyi ve hastalık aktivite belirteçleri olan ESH, CRP, DAS-28 skoru arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuç neticesinde FSTL-1'in hastalık aktivitesini belirlemede yeterli olmadığını gösterdi.

5. Hastaların yaşam kalitesi, fonksiyonel ve psikolojik durumlarının değerlendirildiği HAQ, QOL-RA, Beck Depresyon Ölçeği ve Nottingham Sağlık Profili anket skorları ile FSTL-1 değerleri arasında korelasyon bulunmadı.

## 7.KAYNAKLAR

1. Qorban GNM, Badghaish MMO, Albaqami AS, et al. Rheumatoid Arthritis, Pathophysiology and Management. Egypt J Hosp Med. 2018;70(11):1898-1903.
2. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16(5):707-722.
3. Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodríguez PM, Cabral AR. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):554-560.
4. Chaly Y, Hostager B, Smith S, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases. Immunol Res. 2014;59(1-3):266-272. doi:10.1007/s12026-014-8526-z
5. Miyamae T, Marinov AD, Sowders D, et al. Follistatin-like protein-1 is a novel proinflammatory molecule. J Immunol Baltim Md 1950. 2006;177(7):4758-4762.
6. Clutter SD, Wilson DC, Marinov AD, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 promotes arthritis by up-regulating IFN-gamma. J Immunol Baltim Md 1950. 2009;182(1):234-239.
7. Li D, Wang Y, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1 is elevated in systemic autoimmune diseases and correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R17. doi:10.1186/ar3241
8. Sylva M, Li VSW, Buffing AAA, et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis. PloS One. 2011;6(8):e22616. doi:10.1371/journal.pone.0022616
9. Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(2):660-668. doi:10.1002/art.20023

10. Chaly Y, Blair HC, Smith SM, et al. Follistatin-like protein 1 regulates chondrocyte proliferation and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1467-1473. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204822
11. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 15491576.
12. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(3):513-537.
13. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang X-Y, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol*. 2010;37(3):544-549. doi:10.3899/jrheum.081306
14. Bathon J, Tehlirian C. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, et al., eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. New York, NY: Springer; 2008:114-121.
15. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):633-639. doi:10.1002/art.30155
16. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(suppl\_1):3-8. doi:10.1093/oxfordjournals.rheumatology.a031491
17. Kavanaugh AJ, Cush JJ, Polisson RP. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis , Clinical Features , and Treatment. In: ; 2007.
18. 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.

19. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2120-2126. doi:10.1172/JCI117900
20. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1992;89(6):2033-2039. doi:10.1172/JCI115814
21. Weyand CM, Goronzy JJ. Correlation between HLA-DR sequence polymorphisms and rheumatoid factor production. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;815:353-356.
22. Romatoid Artrit. I. Epidemiyoloji ve Patogenezi. Gülay KINIKLI - PDF. <https://docplayer.biz.tr/3929986-Romatoid-artrit-i-epidemiyoloji-ve-patogenezi-gulay-kinikli.html>. Accessed April 24, 2019.
23. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1985;134(1):204-210.
24. 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(11):3458-3467. doi:10.1002/art.20621
25. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41(3):285-289.
26. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Sixth ed, Philadelphia: WB Saunders 2001: 921-966.
27. Cronstein BN. Interleukin-6--a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65 Suppl 1:S11-15.



28. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol Suppl.* 2002;65:39-43.
29. Hale LP, Haynes BF. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. In Koopman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p1103-27.
30. Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2004;43 Suppl 3:iii10-iii16. doi:10.1093/rheumatology/keh202
31. Dayer J-M. The process of identifying and understanding cytokines: From basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(1):31-45. doi:10.1016/j.berh.2003.09.009
32. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41(9):972-980.
33. Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol.* 1998;2(4):466-471.
34. Nietfeld JJ, Wilbrink B, Helle M, et al. Interleukin-1-induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 1990;33(11):1695-1701.
35. Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: What is really happening? *J Rheumatol Suppl.* 2002;65:44-48.
36. Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999;38(9):841-847.
37. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: A review. *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):309-322.
38. Woolf AD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis-The clinical viewpoint. *Br J Rheumatol.* 1991;30(2):82-84.

39. Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg.* 1988;13(5):704-708.
40. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis-UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis#H3>. Accessed April 24, 2019.
41. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9285):903-911. doi:10.1016/S0140-6736(01)06075-5
42. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J.* 1973;2(5858):96-100.
43. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(4):357-360.
44. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(5):1052-1057.
45. Edworthy SM. Morning stiffness: Sharpening an old saw? *J Rheumatol.* 1999;26(5):1015-1017.
46. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: Longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1873-1875. doi:10.3899/jrheum.090025
47. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2319-2326.
48. Rheumatoid arthritis — contemporary patient management series, 2nd, Gordon, DA (Eds), Medical Examination Publishing, New York 1985.
49. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.

50. Brasington Richard D. Çeviri: Çakırbay H) Romatoid artrit klinik özellikleri. In Hoechberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds). Romatoloji.4. Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011, 73, 763-784.

51. Çetin Yıldırım G. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012; 5(2): 15-20.

52. O'Dell JR, Imboden JB, Miller LD (çeviri: Tansu Arasıl) Romatoid Artrit, in: Imboden J B, Hellmann D B, Stone J H, Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014, 139-155.

53. Gordon DA, Silman AL. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third edition. Philadelphia: Mosby, 2003: 765-780.

54. Fuchs HA, Sergent JS, Rheumatoid arthritis: The clinical Picture. Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th ed, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997; 1041-1070.

55. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 1998;27 Suppl 1:S18-24.

56. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, Walker IH. The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture. Ann Intern Med. 1976;85(4):477-478.

57. Sims-Williams H, Jayson MI, Baddeley H. Rheumatoid involvement of the lumbar spine. Ann Rheum Dis. 1977;36(6):524-531.

58. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Rheumatol Oxf Engl. 2007;46(1):70-75. doi:10.1093/rheumatology/kel202

59. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(4 Suppl 55):S56-61.

60. Sahatciu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, Rexhepi M. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):26-31. doi:10.17305/bjbms.2010.2729
61. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):907-927. doi:10.1016/j.berh.2007.05.007
62. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213-217.
63. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: A hospital-based study. *Ann Saudi Med.* 2009;29(3):189-193.
64. Calgüneri M, Ureten K, Akif Oztürk M, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):305-308.
65. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-67.
66. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(1):179-180.
67. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-727.
68. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54-58. doi:10.1002/art.10705

69. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):469-480. doi:10.1185/030079908X261177
70. Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DGI. Rheumatoid vasculitis: Becoming extinct? *Rheumatol Oxf Engl.* 2004;43(7):920-923. doi:10.1093/rheumatology/keh210
71. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, Rillo OL, Barcat JA, Reginato AJ. Rheumatoid nodulosis: Is it a different subset of rheumatoid arthritis? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2003;9(5):296-305. doi:10.1097/01.rhu.0000090260.82835.64
72. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: A review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(2):88-98. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.04.006
73. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica.* 2010;5(4):286-291.
74. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(3):81-86. doi:10.4103/jpp.JPP\_194\_16
75. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(5):251-259.
76. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: High prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int.* 2006;26(12):1091-1095. doi:10.1007/s00296-006-0133-4
77. Wilson A, Yu H-T, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:50S-57S. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.012

78. Ustun C, Kallab A, Loebl D, et al. Rheumatoid arthritis and immune thrombocytopenia: A report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2002;21(6):543-544. doi:10.1007/s100670200136
79. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(5):631-645. doi:10.1016/j.berh.2004.05.002
80. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):63-70. doi:10.1097/BOR.0000000000000126
81. Sordet C, Gottenberg J-E, Hellmich B, Kieffer P, Mariette X, Sibilia J. Lack of efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):332-333. doi:10.1136/ard.2004.025643
82. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):223-225. doi:10.3109/09273941003739928
83. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(11):1189-1195.
84. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(4):246-256.
85. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(10):757-762.
86. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(9):1303-1307.
87. Ortega-Hernandez O-D, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(7):767-775. doi:10.1007/s10067-009-1145-8

88. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7. doi:10.1093/rheumatology/kel313
89. Kitis G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med Lond Engl*. 2001;1(1):18-21.
90. Das S, Mohanty M, Padhan P. Outcome of rheumatoid arthritis following adjunct statin therapy. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(6):605-609. doi:10.4103/0253-7613.169585
91. Tureson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):206-211.
92. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):123-131. doi:10.1016/j.autrev.2011.09.001
93. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-1591. doi:10.1002/art.27405
94. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372-378. doi:10.1164/rccm.201004-0622OC
95. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019-2027. doi:10.1378/chest.127.6.2019
96. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014;53(9):1676-1682. doi:10.1093/rheumatology/keu165
97. Mori S. Management of Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Lung Disease: Safety of Biological Antirheumatic Drugs and Assessment of

Pulmonary Fibrosis. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9(Suppl 1):41-49. doi:10.4137/CCRPM.S23288

98. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Chest. 2013;143(3):814-824. doi:10.1378/chest.12-0741

99. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? Chron Respir Dis. 2011;8(1):53-82. doi:10.1177/1479972310393758

100. Lioté H. [Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis]. Rev Mal Respir. 2008;25(8):973-988.

101. Agarwal V, Singh R, Wiclaf null, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2008;27(7):841-844. doi:10.1007/s10067-007-0804-x

102. Laiho K, Kaarela K, Kauppi M. Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. Clin Rheumatol. 2002;21(3):227-230.

103. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. J Assoc Physicians India. 2001;49:217-220.

104. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of Disease: The link between RANKL and arthritic bone disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1(1):47-54. doi:10.1038/ncprheum0036

105. Dougados M. Synovial fluid cell analysis. Baillieres Clin Rheumatol. 1996;10(3):519-534.

106. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. Reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. Scand J Rheumatol. 1992;21(6):283-288.



107. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med.* 1979;67(3):436-442.
108. Lester D. Miller JRO. Rheumatoid Arthritis. In: *Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology*, Third Edition. Vol 3rd Edition. ; 2013:139-155.
109. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, 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.
110. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.* 1989;16(5):585-591.
111. Greenspan A. Inflammatory arthritides. In: Greenspan A, editor. *Orthopaedic Radiology: A practical Approach*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. Pp. 453–78.
112. Cohen SB, Potter H, Deodhar A, Emery P, Conaghan P, Ostergaard M. Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis Care Res.* 2011;63(5):660-665. doi:10.1002/acr.20413
113. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: Findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):351-357. doi:10.2214/AJR.04.1798
114. Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: Synovitis. *Skeletal Radiol.* 2007;36(4):269-279. doi:10.1007/s00256-006-0219-9
115. Li X, Liu X, Du X, Ye Z. Diffusion-weighted MR imaging for assessing synovitis of wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis: A feasibility study. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(4):350-353. doi:10.1016/j.mri.2013.12.008
116. McQueen FM, Benton N, Perry D, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts

radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1814-1827. doi:10.1002/art.11162

117. Vyas S, Bhalla AS, Ranjan P, Kumar S, Kumar U, Gupta AK. Rheumatoid Arthritis Revisited – Advanced Imaging Review. *Pol J Radiol.* 2016;81:629-635. doi:10.12659/PJR.899317

118. Naredo E, Acebes C, Möller I, et al. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1322-1327. doi:10.1136/ard.2008.090738

119. Lee C-L, Huang M-H, Chai C-Y, Chen C-H, Su J-Y, Tien Y-C. The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: A comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(3):352-358. doi:10.1016/j.joca.2007.07.013

120. Kazam JK, Nazarian LN, Miller TT, Sofka CM, Parker L, Adler RS. Sonographic evaluation of femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2011;30(6):797-802.

121. Çarlı AB, Akarsu S, Tekin L, Sağlam M, Kıralp MZ, Özçakar L. Ultrasonographic assessment of the femoral cartilage in osteoarthritis patients with and without osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2014;26(4):411-415. doi:10.1007/s40520-013-0188-5

122. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330-339. doi:10.1002/art.27252

123. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:26-30. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.027

124. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of

remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-586. doi:10.1002/art.30129

125. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-413. doi:10.1136/ard.2011.149765

126. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48.

127. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-108.

128. Duruöz T. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi. Antalya: 1.Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, 2006: P-019.

129. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med [A].* 1981;15(3 Pt 1):221-229.

130. Kutlay S, Küçükdeveci AA, Gönül D, Tennant A. Adaptation and validation of the Turkish version of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Scale. *Rheumatol Int.* 2003;23(1):21-26. doi:10.1007/s00296-002-0247-2

131. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145.

132. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care Res.* 2004;51(1):14-19. doi:10.1002/art.20091

133. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: A new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract.* 1985;35(273):185-188.

134. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.

135. Hisli sahin N. Use of the Beck Depression Inventory with Turkish University Students: Reliability, validity and Factor Analysis. *Türk Psikol Derg.* 1989;7.

136. Tracey G. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Prescriber.* 2017;28(6):13-18. doi:10.1002/psb.1580

137. Haris ED JR, Budd RC, Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. Çeviri ed: Arasıl T. Bölüm Çeviri: Sivrioğlu K. Bölüm: Romatoid Artritinin Tedavisi. Kitap: Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 2006; ss 1079-1100.

138. Katz WA, Rothenberg R. Section 4: Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2005;11(2 Suppl):S16-27, discussion S27-28.

139. 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.

140. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063-1074. doi:10.1002/art.21655

141. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1885-1894.

142. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*. 2017;31(6):828-845. doi:10.1038/eye.2016.298
143. Turkiewicz AM, Moreland LW. Romatoid artrit. In: Barlett SJ (ed.) Çev. Ed: Dinç A. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi 2007; pp 157-166.
144. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003;42(1):6-13.
145. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000958. doi:10.1002/14651858.CD000958
146. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):52-59.
147. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Orlando Fla*. 1999;93(3):198-208. doi:10.1006/clim.1999.4777
148. Rozman B, Praprotnik S, Logar D, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):567-569.
149. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society. BNF 73. March–September 2017. Chapter 10. Disease-modifying Anti-rheumatic drugs – leflunomide.
150. Lopez-Olivo MA, Bavineni M, Suarez-Almazor ME. Tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. April 2013. doi:10.1002/14651858.CD010476
151. Ni S, Li C, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1 induction of matrix metalloproteinase 1, 3 and 13 gene expression in rheumatoid arthritis synoviocytes requires MAPK, JAK/STAT3 and NF- $\kappa$ B pathways. *J Cell Physiol*. 2019;234(1):454-463. doi:10.1002/jcp.26580

152. Gorelik M, Fall N, Altaye M, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1191-1199. doi:10.3899/jrheum.121131
153. Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, et al. Circulating concentrations of follistatin-like 1 in healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by an immunoluminometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2009;55(10):1794-1800. doi:10.1373/clinchem.2009.129411
154. Gorelik M, Wilson DC, Cloonan YK, Shulman ST, Hirsch R. Plasma follistatin-like protein 1 is elevated in Kawasaki disease and may predict coronary artery aneurysm formation. *J Pediatr*. 2012;161(1):116-119. doi:10.1016/j.jpeds.2012.01.011
155. Fan N, Sun H, Wang Y, et al. Follistatin-like 1: A potential mediator of inflammation in obesity. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:752519. doi:10.1155/2013/752519
156. Kim H-A, An J-M, Nam J-Y, Jeon J-Y, Suh C-H. Serum S100A8/A9, But Not Follistatin-like Protein 1 and Interleukin 18, May Be a Useful Biomarker of Disease Activity in Adult-onset Still's Disease. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1399-1406. doi:10.3899/jrheum.120079
157. Wilson DC, Marinov AD, Blair HC, et al. Follistatin-like protein 1 is a mesenchyme-derived inflammatory protein and may represent a biomarker for systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2510-2516. doi:10.1002/art.27485
158. Batmaz I, Kara M, Tiftik T, Yıldız M, Çevik R, Özçakar L. Ultrasonographic Measurement of the Femoral Cartilage Thickness in Patients with Behçet's Disease. *West Indian Med J*. 2014;63(7):728-731. doi:10.7727/wimj.2013.337

159. Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Çilesizoğlu N, et al. Ultrasonographic evaluation of femoral cartilage thickness in patients with psoriatic arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):703-708. doi:10.3233/BMR-160672
160. Kaya A, Kara M, Tiftik T, et al. Ultrasonographic evaluation of the femoral cartilage thickness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):899-901. doi:10.1007/s00296-012-2462-9
161. Ultrasonographic Evaluation of Femoral Cartilage Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Anal Med.* 2016;7(Suppl1). doi:10.4328/JCAM.4500
162. Qu Y, Liu Y, Li R. FSTL1 Promotes Inflammatory Reaction and Cartilage Catabolism through Interplay with NFκB Signaling Pathways in an In Vitro ONFH Model. *Inflammation.* April 2019. doi:10.1007/s10753-019-01012-2
163. Wang Y, Li D, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1: A serum biochemical marker reflecting the severity of joint damage in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R193. doi:10.1186/ar3522